

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 9 月 23 日 (23.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/080439 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 9/16, 9/22, 9/32, 9/52, 31/4439, A61P 1/04, 43/00 (74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 I M P ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003075 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際出願日: 2004 年 3 月 10 日 (10.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-066344 2003 年 3 月 12 日 (12.03.2003) JP (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 米山 修司 (YONEYAMA, Shuji) [JP/JP]; 〒5650853 大阪府吹田市春日 2 丁目 6-3-9 17 Osaka (JP). 坂東 博人 (BANDO, Hiroto) [US/JP]; 78705 テキサス州オースティンウエスト・38 ストリート 800 番、ナンバー 1 2 3 0 4 Texas (US).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRUG COMPOSITION HAVING ACTIVE INGREDIENT ADHERED AT HIGH CONCENTRATION TO SPHERICAL CORE

(54) 発明の名称: 高濃度に活性成分を球形核に付着させた医薬組成物

(57) Abstract: Granule, fine particle or tablet of excellent leaching property, comprising a drug active ingredient in high content realized by forming a layer containing drug active ingredient on core particles through a combination of a method of dispersing and adhering an active ingredient while spraying or adding a binder with a method of spraying or adding a solution or suspension wherein an active ingredient and a binder are contained so as to effect adhesion. Further, there are provided a drug composition containing: such a granule, fine particle or tablet and a process for producing the same.

(57) 要約: 核粒上に、結合剤を噴霧ないしは添加しながら活性成分を散布して付着させる方法と、活性成分と結合剤とを含有する溶液または懸濁液を噴霧ないしは添加して付着する方法とを組み合わせる薬物活性成分含有層を形成することによって、薬物活性成分を高含量で含有し、かつ、良好な溶出性を有する顆粒、細粒または錠剤ならびにこれらを含む医薬組成物およびその製造方法を提供する。

WO 2004/080439 A1

明 細 書

高濃度に活性成分を球形核に付着させた医薬組成物

5 技術分野

本発明は、活性成分を高濃度で含有する顆粒あるいは細粒に関し、さらにはこのような顆粒等を含有する医薬組成物、とりわけ放出が制御された顆粒あるいは細粒からなる医薬組成物並びにその製造方法に関する。

10 背景技術

医薬品のなかで経口投与製剤は最も多用される剤形であり、これらの医薬品を提供する活性成分を含有する医薬組成物としては、液剤、粉末、細粒、顆粒、錠剤、カプセル剤などがある。近年では、単に活性成分を配合してなる医薬組成物だけでなく、活性成分が消化管内の環境、たとえば胃内の pH によって分解等により活性が低下することを防止するために、胃内の低 pH から医薬組成物を保護し目的とする量の活性成分を分解なく投与できるように腸溶性の基剤等で被覆した腸溶性製剤が提供されている。また、QOL 向上の観点から 1 日 1 - 2 回投与で薬効が持続する経口投与製剤が多く開発されてきている。化合物自身の合成段階から 1 日 1 - 2 回の投与で薬効が持続するような動態を示す化合物を合成する試みも行われているが、製剤的な工夫により持続性製剤を設計し動態を修正する場合も少なくない。経口持続性製剤の剤形としては、放出制御膜やマトリックスによる化合物拡散制御による放出制御、マトリックス（基剤）の浸食による化合物の放出制御、pH 依存的な化合物の放出制御、一定のラグタイム後化合物を放出させる時限放出制御など種々の放出制御システムが開発され応用されている。

25 上記放出制御システムに消化管移動速度の制御を組み合わせることによりさらに持続性を延長することが可能になると考えられる。

例えば、放出制御性の製剤の 1 つの実施形態としての腸溶性の製剤を提供する剤形としては、活性成分に医薬組成物を形成する賦形剤を混合して製した錠剤、細粒、顆粒、粉末に腸溶性を示す基剤を組み合わせたものが提供されるが、胃環

境を経由したのちに十二指腸を含む下部の消化管で速やかに腸溶性基剤が溶解し、活性成分を速やかに溶出するものが好ましい。この観点から、通常の大きさの錠剤の場合、錠剤に比較して、細粒、顆粒、粉末に腸溶性基剤を組み合わせたもののほうが、比表面積が大きくなることからより好ましい。あるいは錠剤にする場合、通常の錠剤に比べ、小型化錠剤が好ましい。また、経口製剤を投与した場合、特に胃内で崩壊、溶解の起こらない腸溶性製剤では、製剤の胃内から十二指腸を含む下部消化管への移行は、消化管の動的な活動に支配され、特に錠剤では、胃排出時間に大きく支配される結果、投与後、十二指腸を含む下部消化管への移動時間は一定せず、活性成分の血中濃度の発現が一定しない。この欠点を改善し、安定したばらつきの少ない血中濃度発現を目的として、細粒、顆粒等の腸溶性製剤が開発されている。細粒、顆粒の腸溶性製剤は、製剤中の粒の数が複数である multiple unit 製剤であるために、胃排出時間は全体としてばらつきが少なく、かつ胃排出後は速やかに溶解し活性成分を溶出するために医療の質が向上する。また、腸溶性以外の放出制御性の医薬組成物を提供する場合においても、活性成分の物理化学的特性に基づく消化管各部位での溶解性の変化やそれに伴う医薬組成物からの溶出や放出性の変動がある場合においても、食道から下部消化管にいたる移動の分布を安定的に提供することで、安定したばらつきの少ない血中濃度及びその時間的推移の発現を提供できる。

たとえば、プロトンポンプインヒビター（以下、P P I と称することがある）作用を有するベンズイミダゾール（ベンツイミダゾールともいう）系化合物（以下、本明細書ではベンズイミダゾール系化合物と称する）のような酸に不安定な特性を有する薬物を活性成分とする製剤では、腸溶性被膜を施す必要がある。すなわち、P P I 作用を持つベンズイミダゾール系化合物を含有する組成物は小腸で速やかに崩壊することが必要であるため、錠剤よりも表面積が大きく、速やかに崩壊または溶解しやすい顆粒ないし細粒として製剤化されることが好ましく、錠剤の場合も小型の錠剤にすることが好ましい。

腸溶性顆粒あるいは細粒の製造は、一般的な製剤技術で製した顆粒、細粒に腸溶性基剤を被覆したり、腸溶性基剤を他の賦形剤や活性成分と混合して製することも可能であるが、例えば、医薬品の賦形剤として利用可能な物質から製した

実質的に球形な核に、活性成分あるいは、活性成分及び適当な賦形剤を付着させて製した、実質的に球形な顆粒、細粒に腸溶性基剤を被覆して提供されている。

また、関連する技術文献としては、欧州特許出願公開第277741号および米国特許第6274173号が挙げられる。

5

発明の開示

発明の目的

本発明の目的は、医薬品に適用可能な基剤からなる核に、活性成分を、必要に応じて医薬品に適用可能な基剤とともに付着させてなる顆粒において、活性成分
10 を高量配合してかつ速やかに溶出させる、さらに、投薬可能な大きさに設計された医薬組成物を提供することである。

発明の概要

従来の技術では、医薬品に適用可能な基剤からなる核に、少なくとも活性成分
15 を、さらに必要に応じて医薬品に適用可能な基剤を少なくとも一種付着させてなる顆粒の製造においては、活性成分を高量に配合する場合、製剤製造上の制約から、組成物の大きさが大きくなり、投薬される対象（例えば患者）にとって、服薬が困難となりコンプライアンスの低下や、製造コストが高くなり医療費等の高騰につながる。

20 すなわち、本発明は、

（1）核粒と、該核粒上に、活性成分と結合剤とを含有する溶液または懸濁液を噴霧して形成した活性成分含有A層と、結合剤含有溶液を噴霧しながら活性成分を含有する散布剤を散布して形成した活性成分含有B層とを有する顆粒、細粒または錠剤、

25 （2）A層を内側に形成し、B層をその外側に形成した上記（1）記載の顆粒、細粒または錠剤、

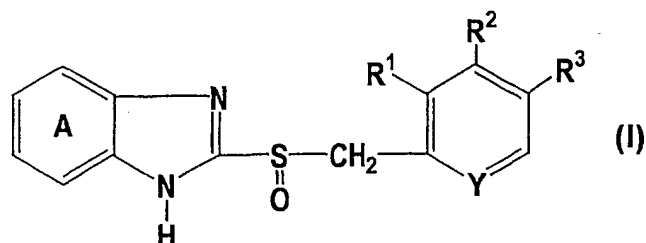
（3）さらに放出制御被膜により被覆されていることを特徴とする上記（1）記載の顆粒、細粒または錠剤、

（4）放出制御被膜が、pH依存的に溶解するポリマーを含む上記（3）記載

の顆粒、細粒または錠剤、

(5) 活性成分がプロトンポンプインヒビター (P P I) である上記 (1) 記載の顆粒、細粒または錠剤、

(6) P P I が式 (I) :



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す] で表されるベンズイミダゾール系化合物、そのプロドラッグもしくはその光学活性体またはその塩である上記 (5) 記載の顆粒、細粒または錠剤、

(7) P P I が、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、レミノプラゾール、テナトプラゾール (TU-199)、そのプロドラッグもしくはその光学活性体またはその塩である上記 (5) 記載の顆粒、細粒または錠剤、

(8) P P I が、ランソプラゾール、そのプロドラッグもしくはその光学活性体またはその薬学的に許容される塩である上記 (5) 記載の顆粒、細粒または錠剤、

(9) A層およびB層中に、塩基性無機塩を含有することを特徴とする上記

(5) ~ (8) のいずれか1に記載の顆粒、細粒または錠剤、

(10) 塩基性無機塩がマグネシウムの塩またはカルシウムの塩である上記

(9) 記載の顆粒、細粒または錠剤、

(11) さらに腸溶性被膜により被覆されている上記 (5) ~ (8) のいずれか1に記載の顆粒、細粒または錠剤、

(12) さらに放出制御被膜により被覆されている上記 (5) ~ (8) のいづ

れか1に記載の顆粒、細粒または錠剤、

(13) 中間層で被覆された上に腸溶性被膜もしくは放出制御被膜で被覆されている上記(11)または(12)記載の顆粒、細粒または錠剤、

(14) 核粒、A層、B層間の直接接触を断つための中間層を設けた上記(1)記載の顆粒、細粒または錠剤、

(15) 核粒、A層、B層および放出制御被膜間の直接接触を断つための中間層を設けた上記(3)記載の顆粒、細粒または錠剤、

(16) 上記(11)記載の顆粒、細粒もしくは錠剤および/または上記(12)記載の顆粒、細粒もしくは錠剤を含有する固形製剤、

(17) 核粒上に、活性成分と結合剤とを含有する溶液または懸濁液を噴霧して活性成分含有A層を形成する工程と、

結合剤含有溶液を噴霧しながら活性成分を含有する散布剤を散布して活性成分含有B層を形成する工程とを組み合わせることを特徴とする顆粒、細粒または錠剤の製造方法、

(18) 核粒上に、A層を先ず形成し、該A層上にB層を形成することを特徴とする上記(17)記載の顆粒、細粒または錠剤の製造方法、

(19) 上記(1)記載の顆粒、細粒または錠剤を含有する固形製剤、

(20) 錠剤またはカプセル剤である上記(17)記載の固形製剤、および

(21) 核粒上に、活性成分と結合剤とを含有する溶液または懸濁液を噴霧して活性成分含有A層を形成する方法と、結合剤含有溶液を噴霧しながら活性成分を含有する散布剤を散布して活性成分含有B層を形成する方法とを組み合わせることを特徴とする、顆粒、細粒または錠剤を含有する固形製剤の活性成分の溶出と大きさを制御する方法を提供する。

なお本発明において使用する放出制御とは、医薬業者に自明のことであるが、USPで規定されるmodified releaseの範疇に入る、delayed release, extented releaseを意味するだけでなく、これらを複合的に適用したものをも意味し、また、いわゆるIR (immediate release) 製剤とは異なり活性成分の溶出や、放出を意図的に制御することをいう。

図面の簡単な説明

図 1 は、参考例 4、10 および実施例 5 で得られた腸溶性顆粒の化合物 A の溶出プロファイルを示す図である。

図 2 は、参考例 3、9 および実施例 4 で得られた腸溶性顆粒の化合物 A の溶出
5 プロファイルを示す図である。

図 3 は、参考例 6、12 および実施例 7 で得られたカプセル剤を絶食下のビーグル犬に投与したときの化合物 A の血漿中濃度プロファイルを示す図である。

発明を実施するための最良の形態

10 医薬品に適用可能な基剤からなる核に、少なくとも活性成分を、さらに必要に応じて医薬品に適用可能な基剤を少なくとも一種付着させてなる顆粒の製造においては、活性成分を高量に配合する場合、製剤製造上の制約から、組成物の大きさが大きくなり、加えて腸溶性や放出制御型の医薬組成物を提供する場合は、腸溶性あるいは放出制御のための基剤で被覆するためないしはこれらを共存させる
15 ために、医薬品組成物はさらに大きさが大きくなる、あるいは服用顆粒数が、またこれらの顆粒を例えば、カプセルや錠剤とする場合には、服用する製剤自体が大きくなったり、服用製剤数が多くなるという欠点があった。

特に腸溶性製剤では、服薬がしやすい大きさにする方法として高濃度に活性成分を核粒に付着させる方法がある。例えば、主薬を付着させるために必要な結合
20 剤を含有する溶液に溶解あるいは懸濁させ、核粒に付着させる方法があるが、結合剤中に活性成分が分散されるために溶出が遅くなる。腸溶性製剤では胃排出後、速やかに溶解し活性成分を溶出することが医療上好ましいことから、さらなる改良が望まれる。

本発明者らは、医薬品に適用可能な基剤からなる核に高濃度に活性成分が付着
25 し、かつ溶出性が良好な医薬組成物とそれを製造する方法について鋭意、検討した結果、核に結合剤を噴霧ないしは添加しながら活性成分を散布し、付着させる方法と、活性成分と結合剤を含有する溶液または懸濁液を核に付着する方法とを組み合わせれば、活性成分の高含量と良好な溶出性が達成できることを見出し、更に検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

本発明において、医薬品に適用可能な基剤からなる核としては実質的に球形のものが好ましく、例えば、ノンパレル（ノンパレル-101（粒径850-710、710 - 500、500 - 355）、ノンパレル-103（粒径850-710、710 - 500、500 - 355）、ノンパレル-105（粒径710 - 500、500 - 355、300 - 180）、Freund社製）、セルフィア（CP-507（粒径500-710）、CP-305（粒径300-500）、旭化成（株）製）など、ショ糖や結晶セルロースを基剤として球形粒子を形成させたものなどがあげられ、活性成分との配合性や、製造性を考慮して選択が可能である。なお、上記の球形核以外にも医薬品として適用可能な基剤からなる実質的に球形であるものならば上記のように限定される必要はなく、例えばコーンスターチ、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、果糖、麦芽糖、エリスリトール、ソルビトールなどを基剤原料として製した球形核であってもよく、また上記のような基剤を複数使用してなる球形核であってもよく、あるいは、乳糖、マンニトール、コーンスターチ、結晶セルロースなどの賦形剤と活性成分をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースなどの結合剤を用い、必要ならばカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルボキシメチルセルロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどを加えて攪拌造粒機などで練合して造粒することにより得られた顆粒あるいは細粒は篩い分け操作により所望の大きさの粒子を得ることもよい。また、ローラーコンパクターなどによる乾式造粒により核粒子を調製してもよい。これらの球形核の大きさは特に規定する必要はないが、粒子の大きさとしては50 μ mから5 mm、好ましくは100 μ mから3 mm、さらに好ましくは100 μ mから2 mmの粒子が用いられる。これらの核は実質的に球形のものが、出来上がり顆粒等の真球度を高める点で好ましい。

一般に、医薬品に適用可能な基剤からなる核に活性成分を付着させる方法として一般的に用いられる方法としては、例えば遠心転動造粒機（CF-mini、CF-360、Freund社製）あるいは転動造粒装置（パウレック MP-10）、一般的な流動層コーティング装置、ワスタータイプのコーティング装置などを用い湿式造粒により活性成分含有粒子を調製する方法が含まれるが、必ずしもこれらに限定されるものではない。

上記の装置を使用して活性成分を付着させる方法としては、結合剤を含む溶液を本発明でいう実質的に球形の核に噴霧等で添加しながら、活性成分を含有する散布剤を散布し付着する方法（以下、散布法と称す）があげられる。この場合、散布剤は粉状のみならず液状であってもよく、また、結合剤を含む溶液中において結合剤は溶解または、分散されたものであってもよく、さらに結合剤のほかに、医薬品に適用可能な賦形剤を溶解または懸濁させたものでもよい。活性成分を含有する散布剤を散布する場合は、活性成分単独から成る散布剤でもよく、また予め活性成分を適当な医薬品に適用可能な賦形剤と混合した散布剤を用いてもよく、活性成分と適当な医薬品に適用可能な賦形剤とを混合することなく散布することでもよい。活性成分とその他の賦形剤を散布する順番は特に規定されず、実質的に球形の核に付着させることができればよい。当然ながら、活性成分と配合する賦形剤の一部を混合した散布剤と、その他の賦形剤を混合することなく付着させることも可能であり、散布方法は特に限定されるものではない。なお、この方法の変形としては、結合剤溶液とは別に薬物の溶液あるいは懸濁液を噴霧することでもよい。このような散布法によって実質的に球形の核粒上に活性成分含有B層を形成する。

また別の形態としては、活性成分を結合剤含有溶液に溶解あるいは懸濁させたものを本発明でいう実質的に球形の核に噴霧等により付着させることも可能である。上記の活性成分および結合剤を含む溶液には、医薬品に適用可能な賦形剤を添加することも可能である。さらに、活性成分と結合剤等を含む溶液を噴霧し活性成分を付着させる方法（以下、液添加法と称す）においても上記の散布法の如く、さらに活性成分、賦形剤等を同時に散布することも可能である。ここで、液添加法によって実質的に球形の核粒上に形成した層を活性成分含有A層と称すが、本発明の顆粒、細粒または錠剤は、核粒上に活性成分含有A層およびB層を有すればよく、その核粒上に形成されているA層およびB層の順序は問わない。

これらの方法で医薬組成物を製造する場合、医薬品に適用可能な基剤からなる実質的に球形の核の重量に対して、10倍量程度まで活性成分あるいは活性成分並びに賦形剤等を付着させることが可能である。

散布法では活性成分等の物理化学的性質により付着性が左右され、実質的には

他の賦形剤と予め混合された散布剤を散布することから実質的に球形の核の重量に対する活性成分量は限定される。また、散布法による付着では出来上がった医薬組成物の機械的強度を十分にするためには、好ましくは付着させる成分量は核の重量の2～3倍が好ましい。散布法で製造された医薬組成物からの活性成分の溶出性は比較的速やかである。一方、医薬品として投薬されるべき用量の高い活性成分では、投与される医薬組成物の重量が大きくなり、医薬品製剤としての大きさが大きくなる。

液添加法では、活性成分が結合剤を含む溶液に溶解あるいは懸濁されていることから、医薬品に適用可能な基剤からなる実質的に球形の核への活性成分の付着は堅牢であり、高濃度に活性成分を核に付着させることができることから一般的には、前出の散布法に比較して高含量化が達成でき、同一の活性成分量を含有する医薬組成物としては医薬品製剤重量が小さく、大きさ・形状を小さくすることができる。一方、活性成分が医薬品組成物中で結合剤中に分散された状態で存在することから、散布法に比較して溶出速度が遅くなる傾向がある。溶出速度の遅延は、薬効発現の遅延につながることで、生物学的利用能の低下にもつながる。さらに、医薬品に適用可能な基剤からなる実質的に球形の核に、少なくとも活性成分を、さらに必要に応じて医薬品に適用可能な基剤を少なくとも一種付着させてなる顆粒にさらに放出制御能を付与させるための例えば、腸溶性基剤で被覆した腸溶性製剤においては、胃排出後の下部消化管において速やかに活性成分を溶出することが重要であることから、液添加法としての懸念材料を解決し、さらに散布法の課題である製剤の大きさをよりコンプライアンスを向上させる大きさに設計することが重要となってくる。また、放出制御の一つとしてのいわゆる徐放性能を徐放性の基剤を被覆することで付与した場合、徐放性を有する被覆膜により溶出速度をコントロールするためには、浸透してきた水分により活性成分が速やかに溶解することが期待される。

投薬されるべき活性成分量の大きい医薬組成物においては、服薬のコンプライアンス向上の観点からは前出の液添加法による医薬品組成物の製造が好ましい。このため、後述の実施例で説明するとおり、液添加法により製造した医薬組成物に腸溶性基剤を被覆してなる腸溶性製剤では、in vitroの溶出試験において活性

成分の溶出特性は好ましくなく、所定量の溶出が得られなかった。

一方、本発明によれば、医薬品に適用可能な基剤からなる実質的に球形の核の重量に対して、10倍量程度まで活性成分あるいは活性成分並びに賦形剤等を付着させることが可能である。本発明は活性成分と、さらに必要に応じて医薬品に適用可能な基剤を少なくとも一種付着させてなる顆粒において活性成分を高量配合してかつ速やかに溶出させ、さらに、投薬可能な大きさに設計された医薬組成物を提供するため、前出の液添加法と散布法を組み合わせることで、速やかな溶出性を確保し、かつ服薬する医薬品の大きさを服薬時のコンプライアンスが向上する大きさに設計できる製造法に関するものである。特に放出制御基剤を被覆した放出制御製剤に適用する場合に適切であり、とりわけ腸溶性製剤に適用する場合に効果的である。

本発明において期待する医薬品組成物を製造し提供するための具体的な方法は、活性成分の物理化学的特性、とくに水への溶解度に依存するものの、医薬品に適用可能な基剤からなる実質的に球形の核の重量に対して、10倍量程度まで活性成分あるいは活性成分並びに賦形剤等を付着させることが可能であるが、好ましくは3倍量程度、より好ましくは2倍量程度がよい。さらに、核に最終的に付着させる活性成分量の80%量以下の活性成分を、好ましくは50%量以下の活性成分を、さらに好ましくは30%量以下の活性成分を第一段階として、前出の液添加法により、医薬品に適用可能な基剤からなる実質的に球形の核（以降、核粒）に付着させたのちに、さらに前出の散布法により、残りの活性成分を付着させる。本発明における第一段階の活性成分の付着工程における、結合剤濃度は特に限定されないが、通常0.01～20w/w%、好ましくは0.5～10w/w%の濃度がよい。より好ましくは1～5w/w%である。この工程における活性成分を含む結合剤中に溶解あるいは懸濁させる活性成分の量は、結合剤重量の1～20倍が適当で、好ましくは2～10倍がよい。液添加による第一段の活性成分等の付着工程の後に実施する第二段の散布法による活性成分等の付着工程で用いる結合剤を含む溶液中の結合剤濃度は、通常0.5～10w/w%の濃度が好ましい。より好ましくは1～5w/w%である。

活性成分の顆粒全体に対する含量は特に限定されないが、通常、顆粒全体の約

1～70w/w%、好ましくは5～50w/w%、さらに好ましくは10～40w/w%配合するような高含量顆粒等の製造に適する。

液添加法、散布法ともに使用する製造機器は特に限定されないが、本発明の実施形態における液添加法による第一段階の活性成分の付着工程では、製造機器として転動造粒装置（例えば、パウレック MP-10）が、また第二段階の工程の散布法による活性成分の付着工程では、遠心転動造粒機（例えば、CF-mini、CF-360、Freund社製）が特に適当である。

なお、本発明における実施形態において使用する結合剤液は水性溶液であればよく、通常は水でよいが、必要に応じて、水と混和するアルコール（例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール）や、アセトン、アセトニトリル等を加えてもよい。さらに結合剤を含まない溶液中に活性成分あるいは賦形剤またはその両方を溶解、懸濁して核粒に付着させる場合においてもその溶液は結合剤溶液同様の形態であってかまわない。

錠剤、顆粒あるいは細粒の大きさとしては、50 μ mから5mm、好ましくは100 μ mから3mm、さらに好ましくは100 μ mから2mmの粒子が用いられる。最も好ましくは約100～1500 μ mの細粒や顆粒である。錠剤自身に本発明を適用してもよいが、本発明を適用した顆粒、細粒を錠剤中に配合してもよいし、本発明で得られた錠剤や本発明を適用した顆粒、細粒を配合した錠剤をさらに錠剤に配合することも可能であり、また、錠剤と顆粒、細粒等を組み合わせて1つのカプセルにいれることも可能で、その実施形態に製剤的限定はない。上記のこれら錠剤、顆粒あるいは細粒には、必要により放出制御膜か腸溶性被膜で被覆することも可能である。また、本発明の錠剤、顆粒、細粒に、必要により放出制御膜か腸溶性被膜で被覆したものを錠剤中に配合するなど可能である。このように、極小さい顆粒、細粒、錠剤の製造が可能になるので、これらの顆粒等を用いて小型で高濃度のカプセルや錠剤の製造が可能になる。

なお、核粒上に本発明の活性成分含有A層のみを有する錠剤、顆粒または細粒と活性成分含有B層のみを有する錠剤、顆粒または細粒の両者を含むカプセルや錠剤等にすることによって、小型で活性成分を高濃度で含有する医薬組成物としてもよい。

本発明によれば、さらに活性成分の属性に応じて、活性成分のA層、B層中に配合する割合を調整することにより、活性成分の溶出性や放出性を適宜調節/制御できかつ所望の顆粒等のサイズ及びこれらを含む錠剤・カプセル等の最終固形製剤を所望のサイズに調節できる。ここで言う最終製剤の所望のサイズとは、市場で受け入れやすいサイズのことを意味し、カプセルで言えば、00号から5号、好ましくは0号から4号、より好ましくは1号から4号である。また錠剤で言えば、錠剤重量50mgから2g、好ましくは100mgから1g、より好ましくは100mgから600mgである。本発明の機能、およびこれらに適用できる活性成分の特徴づけを機能的に記載する。より具体的には、A層すなわち、核粒と、該核粒上に、活性成分と結合剤とを含有する溶液または懸濁液を噴霧して形成した活性成分含有層に活性成分を多く配合する場合、結合剤を多量に用いるために溶出性が低下する傾向にあり、一方、B層すなわち、結合剤含有溶液を噴霧しながら活性成分を含有する散布剤を散布して形成した活性成分含有層中に、活性成分を多く配合した場合、溶出性は維持できるが賦形剤や崩壊剤および溶解補助剤などの添加物を多く配合することから容積が大きくなる傾向にあるので、A層とB層への活性成分の配合割合を調整することにより、使用する活性成分について所望する溶出性とサイズの錠剤、顆粒または細粒を得ることができる。自体溶解度の高い活性成分の場合、A層に多く配合しても、最終製剤の薬物の溶出性を損なうことなく、かなり小型の錠剤、顆粒または細粒等の単位製剤を製造でき、その結果これらを含むカプセル剤や錠剤の最終固形製剤は所望のサイズに調節することができる。ここで言う溶解度が高いとは、精製水、日本薬局方第14改正崩壊試験液第2液あるいは磷酸緩衝液(pH6.8)(USP27)に対する、37℃における溶解度がいずれも10mg/mL以上であることを意味する。一方、自体溶解度の低い活性成分の場合には、A層に多く配合すると、活性成分自体の溶解度に依存して、溶出性を損なう傾向にある。また、B層に多く配合すると、溶出性を改善することは可能となるが、賦形剤や崩壊剤および溶解補助剤などの添加物を多く配合することから容積が大きくなる傾向にある。本発明のようにA層とB層組み合わせることにより、B層が完全に崩壊するまでの時間に、A層部分も水和されることから、A層自体の溶出性低下の傾向も改善される傾向

にある。ここで言う溶解度が低いとは、精製水、日本薬局方第14改正崩壊試験液第2液あるいは磷酸緩衝液（pH6.8）（USP27）のいずれかに対する、37℃における溶解度が10mg/mL未満を意味する。溶解度が低い活性成分において、最終製剤の所望されるサイズは、活性成分の臨床投与量に依存するものと考えられる。例えば最終製剤1個あたりの活性成分量が10mg以下の場合には、B層に多く活性成分を配合しても所望されるサイズに調節することが可能となる。最終製剤1個あたりの活性成分量が増加し、例えば10mgから300mg、好ましくは30mgから200mg、より好ましくは30mgから100mgの場合において、本発明により活性成分の溶出性や放出性を適宜調節/制御でき、かつ所望の顆粒等のサイズ及びこれらを含む錠剤・カプセル等の最終固形製剤を所望のサイズに調節することができる。

本発明の実施形態における好ましい形態、製造法については前出の通りであるが、これらの方法で医薬組成物を製造する場合、ここでいう活性成分は一種類の物質でなくとも複数の物質を同時に用いることも可能であり、結合剤も一種類の物質でなく、複数を用いてもかまわない。ここでいう結合剤とは、狭義の結合剤にとどまらず、薬学上許容できる物質であって、薬物を付着ないし固定できるものであればよく、特に限定されないが、例えば、スクロース、ゼラチン、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース（MC）、結晶セルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、マクロゴール、アラビアゴム、デキストラン、ポリビニルアルコール（PVA）、でんぷん糊などがより好ましい結合剤として挙げられる。ここでいう賦形剤とは、狭義の賦形剤にとどまらず、滑沢剤、崩壊剤、コーティング剤、着色剤、遮光剤、着香剤、酸化防止剤、pH調整剤、還元剤、キレート剤、帯電防止剤なども意味する。

例えば、滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ワックス類、DL-ロイシン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、マクロゴール、エアロジル（帯電防止剤としても可能）などが、崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架橋ポリ

ビニルピロリドン、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、陽イオン交換樹脂、部分 α 化でんぷん、トウモロコシデンプンなどが挙げられる。

着色剤としては、医薬品に適用可能な合成着色剤（例えば、サンセットイエロー等及びそれらのアルミニウムレーキなど）、黄色三二酸化鉄（黄ベンガラ）、三二酸化鉄（赤ベンガラ）、リボフラビン、リボフラビン有機酸エステル（例えば、リボフラビン酪酸エステル）、リン酸リボフラビンあるいはそのアルカリ金属、アルカリ土類金属塩、フェノールフタレイン、酸化チタン、リコピン、 β -カロチンなどが挙げられる。

遮光剤としては酸化チタンなどが挙げられる。

酸化防止剤としては、BHT、トコフェロール、トコフェロールエステル（例えば、酢酸トコフェロール）、アスコルビン酸あるいはそれらのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、リコピン、 β -カロチンなどが挙げられる。

還元剤としては、シスチン、システインなどが挙げられる。

キレート剤としては、EDTA、EDTAのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、クエン酸、酒石酸などが、またpH調整剤としては、実質的にpHを調整できるものであつて医薬品に適用可能であれば規制されないが、例えば、塩酸、硫酸、リン酸の無機塩（例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩）及び無機塩基（例えばアンモニウム）、有機塩基（例えば、メグルミン、アミノ酸）との塩、並びにそれらの水和物、溶媒和物、またホウ酸、有機酸（例えば蟻酸、酢酸、乳酸、りんご酸、クエン酸、マレイン酸、トシル酸、メシル酸、アスコルビン酸、イソソルビン酸、エリソルビン酸等の可食性の酸）およびそれらの無機塩（例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩）及び無機塩基（例えばアンモニウム）、有機塩基（例えば、メグルミン、塩基性アミノ酸、トロメタモール）との塩、並びにそれらの水和物、溶媒和物等が挙げられる。さらに、アミノ酸、塩基性アミノ酸及びそれらの塩類、酸性アミノ酸及びそれらの塩類、塩基性有機化合物およびそれらの塩類（例えばメグルミン、トロメタモール）でもよい。特に、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、メグルミン、炭酸カルシウム、炭酸マグネ

シウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、酢酸カルシウム、酢酸ナトリウム、リン酸カルシウム、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウムおよびこれらの水和物が挙げられる。特に、モサブリド、シサブリドなどの消化管運動促進薬、胃炎、胃食道逆流症、胃・十二指腸潰瘍の治療薬であるファモチジン、ラニチジン、シメチジンなどのH₂ブロッカーおよびランソプラゾールおよびその光学活性体（R体およびS体、好ましくはR体（以下、化合物Aと称することがある））、オメプラゾールおよびその光学活性体（S体：エスオメプラゾール）、ラベプラゾールおよびその光学活性体、パントプラゾールおよびその光学活性体などのベンズイミダゾール系プロトンポンプインヒビター（PPI）などにあつては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、酢酸カルシウム、酢酸ナトリウム、酢酸マグネシウム、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カルシウム及びそれらの水和物がとりわけ好ましい。水和物の替わりに例えばエタノールなどの溶媒和物であってもよい。

賦形剤としては、さらに、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、麦芽糖、マルチトース、トウモロコシデンプン、小麦粉、部分 α 化デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプン、ゼラチン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、酒石酸などが上げられる。なお、本発明の実施形態としては、上記の賦形剤に規定されるものではない。

本発明により製される活性成分を含有する顆粒には、さらに遮光の目的や、味のマスキング、着色防止のためフィルムコーティングを施すことが通常の製造法で可能であり、また放出制御のための被覆を施すことができる。フィルムコーティング基剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、エチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、酢酸フタル酸セルロース、メ

タアクリル酸コポリマー類（例えば、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体(Eudragit L100 or S100、Rohm社製)、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体(Eudragit L100-55, L30D-55)、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体 (Eudragit FS30D、Rohm社製))、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55, HP-50、信越化学(株)製)、カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC、フロイント産業(株)製)、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS 信越化学(株)製)、ポリビニルアセテートフタレート、シェラックなどが用いられる。これらは単独で、あるいは少なくとも2種以上のポリマーを組み合わせて、または少なくとも2種以上のポリマーを順次コーティングしてもよい。

活性成分の放出をpH依存的に制御するためのコーティング物質としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55, HP-50、信越化学(株)製)、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC、フロイント産業(株)製)、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体(Eudragit L100 or S100、Rohm社製)、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体(Eudragit L100-55, L30D-55)、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体 (Eudragit FS30D、Rohm社製)、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS 信越化学(株)製)、ポリビニルアセテートフタレート、シェラックなどが用いられる。なお、腸溶性製剤とする場合には、好ましくはpH>6.0以上、より好ましくはpH>6.5、さらに好ましくはpH6.75以上で溶解するように、コーティング物質を単独であるいは必要により組み合わせて用いるのが望ましい。ここで、pH McIlvaine 溶液あるいはClark-Lubs 溶液で調整したpHを意味する。以下、pH依存的に溶解する膜のpHとは、このpHを意味する。さらにコーティングには必要に応じてポリエチレングリコール、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、トリアセチン、クエン酸トリエチルなどの可塑剤、安定化剤などを用いてもよい。コーティング物質の量はコーティングの対象となる粒に対して0.5%–300%、好ましくは1%–100%、より好ましくは5%–60%が望ましい。

このようにして得られた活性成分含有粒にさらにコーティングを施して中間被

覆層を設けて、このような粒子を核粒子としてもよい。主薬が、例えば、P P I など酸に対して不安定な薬物である場合など、中間被覆層を設けて活性成分含有核粒子と放出制御膜との直接の接触を遮断することは、薬剤の安定性の向上を図る上で好ましい。このような中間被覆層は複数の層で形成されていてもよい。

- 5 中間被覆層用のコーティング物質としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、TC-5等）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロースなどの高分子基剤に、
10 ショ糖〔精製白糖（粉砕したもの（粉糖）や粉砕しないもの）等〕、コーンスターチなどの澱粉糖、乳糖、蜂蜜および糖アルコール（D-マンニトール、エリスリトールなど）等の糖類を適宜配合したものなどが挙げられる。

- また、酸性条件で不安定な活性成分や、賦形剤を配合し、本発明により製される活性成分を含有する顆粒に腸溶性基剤を被覆する場合にも、活性成分の安定性に影響しないいわゆる中間層を形成しておくことが好ましい。放出制御のための
15 コーティングを施す前に適当な賦形剤を活性成分を含まない散布法、液添加法で中間層を形成しておくことでもよいしフィルムコーティングしてもよい。特に放出制御の一つの形態である腸溶性コーティングでは中間層を施すことは好ましい形態である。中間被覆層の被覆量は、主薬を含有する顆粒1重量部に対して、通常、約0.02重量部～約1.5重量部、好ましくは約0.05～約1重量部である。
20 被覆は常法によって行える。この中間層としては、例えば、マンニトール、ソルビトール、乳糖、コーンスターチ（とうもろこしでんぷん）、白糖、酸化チタン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルク、黄色三二酸化鉄（黄ベンガラ）、三二酸化鉄（赤ベンガラ）、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、
25 ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、プルランなどで構成されるが、前出の賦形薬として列挙した物質を添加してもよく、限定されるものではない。中間層をフィルムコーティング膜として構成する場合は、フィルムコーティング基剤としては、好ましくは、放出制御性のないものがよく、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチ

ルセルローズ (HPMC)、ポリビニルピロリドン (PVP)、プルラン、白糖による糖衣などが選ばれ、フィルム層中には他の賦形剤を所望に応じて、例えば、タルク、酸化チタン、マクロゴール、黄色三二酸化鉄 (黄ベンガラ)、三二酸化鉄 (赤ベンガラ)、エアロジルなども適宜配合することも可能である。

- 5 このようにして得られた本発明における医薬組成物は、ポリエチレンオキサイド (PEO、例えばPolyox WSR-303 分子量7000000、Polyox WSR Coagulant 分子量5000000、Polyox WSR 301 分子量4000000、Polyox WSR N-60K 分子量2000000、Polyox WSR 205 分子量600000、Dow Chemical社製)、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ (HPMC、Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000、信越化学(株)製)、カルボキシメチルセルローズ (CMC-Na、Sanlose F-1000MC)、ヒドロキシプロピルセルローズ (HPC、例えばHPC-H、日本曹達(株)製)、ヒドロキシエチルセルローズ (HEC)、カルボキシビニルポリマー (ハイビスワコー(R)103、104、105、和光純薬(株)製、カーボポール943、Goodrich社製)、キトサン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなど水と接触することにより
10 粘性を生じる物質を被覆した錠剤、顆粒あるいは細粒を放出制御顆粒としてもよい。

- 本発明における医薬組成物は自体最終的に投与される形態の医薬品として提供されるが、これらの錠剤、顆粒、細粒を用いて、さらに別の最終的に投与される形態に製剤化してもよい。このような剤形として、カプセル、カプレット、口腔
20 内崩壊錠、バッカル製剤、ジンジバル製剤、粘膜付着製剤 (顆粒、錠剤、シート、ゲルなど) 等の経口固形製剤が挙げられ、このような製剤にするためにさらに賦形剤 (例えば、ぶどう糖、果糖、乳糖、蔗糖、D-マンニトール、エリスリトール、マルチトール、トレハロース、ソルビトール、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、結晶セルローズ、無水ケイ酸、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなど)、結合剤
25 (例えば、ヒドロキシプロピルセルローズ、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ、ポリビニルピロリドン、メチルセルローズ、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルローズナトリウム、部分 α 化デンプン、 α 化デンプン、アルギン酸ナトリウム、プルラン、アラビアゴム末、ゼラチンなど)、崩壊剤 (例えば、

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチなど）、矯味剤（例えば、クエン酸、アスコルビン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ソーマチン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、グルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウム、5'-グアニル酸ナトリウムなど）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート（ポリソルベート80など）、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合物、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、香料（例えば、レモン油、オレンジ油、メントール、はっか油など）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールなど）、着色剤（例えば、酸化チタン、食用黄色5号、食用青色2号、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄など）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸ナトリウム、L-システイン、亜硫酸ナトリウムなど）、隠蔽剤（例えば、酸化チタンなど）、静電気防止剤（例えば、タルク、酸化チタンなど）などの添加剤を添加して用いることができる。加えて、カプセル（例えば、ゼラチンカプセル、プルランカプセル、HPMCカプセル、PVAカプセルなど）に充填して医薬品とすることができる。

活性成分が下記するPPIである製剤等においては、安定化剤として塩基性無機塩を添加するのが好ましい。

本発明で用いられる塩基性無機塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。好ましくはマグネシウムまたはカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。さらに好ましくはマグネシウムの塩基性無機塩が挙げられる。またこれらは、水和物であっても、溶媒和物であってもかまわない。以下の例では、特に表記しないが、水和物、溶媒和物も意味する。

ナトリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。

カリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カリウムなどが挙げられる。

マグネシウムの塩基性無機塩としては、例えば、重質炭酸マグネシウム、炭酸

マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト $[\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\cdot\text{CO}_3\cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ 及び水酸化アルミナ・マグネシウム $[2.5\text{MgO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3\cdot x\text{H}_2\text{O}]$ 、好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられる。

カルシウムの塩基性無機塩としては、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられる。

塩基性無機塩としてより好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられる。

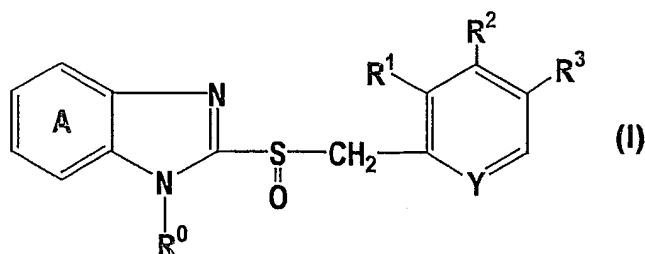
本発明で用いられる塩基性無機塩は、その1%水溶液または懸濁液のpHが塩基性 (pH 7 以上) を示すものであればよい。

塩基性無機塩は、1種または2種以上を組み合わせ合わせて配合してもよく、その配合量はPPI (ベンズイミダゾール系化合物など) 1重量部に対して、約0.2～約0.6重量部、好ましくは約0.2～約0.4重量部配合させるとよい。とりわけ、PPI がランソプラゾールまたはその光学活性体の時は、PPI 1重量部に対し、約0.2～約0.4重量部の塩基性無機塩 (好ましくは、マグネシウム、カルシウムの塩基性無機塩、さらに好ましくは、炭酸マグネシウム) を配合するのが好ましい。

活性成分としては特に制限されるものではなく、薬効領域にかかわらず適用することができる。インドメタシン、アセトアミノフェンなどの抗炎症薬、モルヒネなどの鎮痛剤、ジアゼパム、ジルチアゼムなどの心血管系作用薬、クロルフェニラミンマレアートなどの抗ヒスタミン薬、フルオロウラシル、アクリラルビシンなどの抗腫瘍薬、ミダゾラムなどの催眠薬、エフェドリンなどの抗鬱血薬、ハイドロクロロサイアザイド、フロセミドなどの利尿薬、テオフィリンなどの気管支拡張薬、コデインなどの鎮咳薬、キニジン、ジゴキシンなどの抗不整脈薬、トルブタミド、ピログリタゾン、トログリタゾンなどの抗糖尿病薬、アスコルビン酸などのビタミン類、フェニトインなどの抗痙攣薬、リドカインなどの局所麻酔薬、ヒドロコルチゾンなどの副腎皮質ホルモン、エーザイなどの中枢神経に作用する薬、プラバスタチンなどの抗高脂血症薬、アモキシシリン、セファレキシ

などの抗生物質、モサプリド、シサプリドなどの消化管運動促進薬、胃炎、胃食道逆流症、胃・十二指腸潰瘍の治療薬であるファモチジン、ラニチジン、シメチジンなどのH₂ ブロッカーおよびランソプラゾールおよびその光学活性体（R体およびS体、好ましくはR体（以下、化合物Aと称することがある））、オメプラゾールおよびその光学活性体（S体：エスオメプラゾール）、ラベプラゾールおよびその光学活性体、パントプラゾールおよびその光学活性体などのベンズイミダゾール系プロトンポンプインヒビター（PPI）およびテナトプラゾールなどイミダゾピリジン系PPI等が例として挙げられる。

とりわけ、ランソプラゾールとその光学活性体等の下記一般式（I）で表されるベンズイミダゾール系化合物もしくはその塩またはその光学活性体であるPPIなどの酸に不安定な活性成分を用いた製剤における薬効の持続効果が顕著であり、これらの活性成分に好ましく適用される。

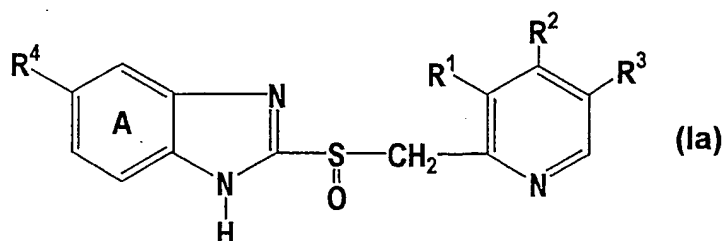


式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、R⁰ は水素原子、置換基を有していてもよいアラルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、R¹、R² およびR³ は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す。

前記式（I）において、好ましい化合物は、環Aが、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基および5または6員複素環基から選ばれた置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R⁰ は水素原子、置換されていてもよいアラルキル基、アシル基またはアシルオキシ基であり、R¹ がC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ基またはジ-C₁₋₆アルキルア

ミノ基であり、 R^2 が水素原子、 $C_1 - 6$ アルコキシ- $C_1 - 6$ アルコキシ基またはハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基であり、 R^3 が水素原子または $C_1 - 6$ アルキル基であり、 Y が窒素原子である化合物である。

特に好ましくは、式 (I a) :



[式中、 R^1 は $C_1 - 3$ アルキル基または $C_1 - 3$ アルコキシ基、 R^2 はハロゲン化されているかまたは $C_1 - 3$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 - 3$ アルコキシ基、 R^3 は水素原子または $C_1 - 3$ アルキル基、 R^4 は、水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 3$ アルコキシ基またはピロリル基（例えば、1-, 2-または3-ピロリル基）を示す] で表される化合物である。

式 (I a) において、 R^1 が $C_1 - 3$ アルキル基、 R^2 がハロゲン化されていてもよい $C_1 - 3$ アルコキシ基、 R^3 が水素原子、 R^4 が水素原子またはハロゲン化されていてもよい $C_1 - 3$ アルコキシ基である化合物が特に好ましい。

上記式 (I) で表される化合物〔以下、化合物 (I) と称する〕中、環 A で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、カルボキシ基、アシル基、アシルオキシ基、5 ないし 10 員複素環基などが挙げられ、これらの置換基はベンゼン環に 1 ないし 3 個程度置換していてもよい。置換基の数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。これらの置換基のうち、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基などが好ましい。

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素原子などが挙げられる。なかでもフッ素が好ましい。

「置換基を有していてもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、例えば、

C₁ - ₇ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル基など）が挙げられる。「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - ₆ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、C₁ - ₆ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基等）、カルバモイル基などで例示でき、これらの置換基の数は1ないし3個程度であってもよい。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

「置換基を有していてもよいアルコキシ基」の「アルコキシ基」としては、例えば、C₁ - ₆ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ等）などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアルコキシ基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」と同様のものが例示でき、置換基の置換数も同様である。

「アリール基」としては、例えば、C₆ - ₁₄ アリール基（例えば、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、ビフェニル、2 - アンスリル基等）などが挙げられる。

「アリールオキシ基」としては、例えば、C₆ - ₁₄ アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、1 - ナフチルオキシ、2 - ナフチルオキシ基等）などが挙げられる。

「アシル基」としては、例えば、ホルミル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル基などが挙げられる。

「アルキルカルボニル基」としては、C₁ - ₆ アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル基等）などが挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、C₁ - ₆ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基等）などが挙げられる。

「アルキルカルバモイル基」としては、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル基等）、 $N, N-ジC_{1-6}$ アルキルカルバモイル基（例えば、 N, N -ジメチルカルバモイル、 N, N -ジエチルカルバモイル基等）などが挙げられる。

- 5 「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、 C_{1-7} アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル基等）が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えば、 C_{1-7} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル基等）が挙げられる。

10

「アシルオキシ基」としては、例えば、アルキルカルボニルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、アルキルカルバモイルオキシ基、アルキルスルフィニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基などが挙げられる。

- 15 「アルキルカルボニルオキシ基」としては、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等）などが挙げられる。

「アルコキシカルボニルオキシ基」としては、例えば C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基（例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ基等）などが挙げられる。

20

「アルキルカルバモイルオキシ基」としては、 C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基（例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ基等）などが挙げられる。

- 25 「アルキルスルフィニルオキシ基」としては、例えば C_{1-7} アルキルスルフィニルオキシ基（例えば、メチルスルフィニルオキシ、エチルスルフィニルオキシ、プロピルスルフィニルオキシ、イソプロピルスルフィニルオキシ基等）が挙げられる。

「アルキルスルホニルオキシ基」としては、例えば C_{1-7} アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロ

ピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ基等) が挙げられる。

「5ないし10員複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~3個)を含む5ないし10員(好ましくは5または6員)複素環基が挙げられ、具体例としては、2-または3-チエニル基、2-, 3-または4-ピリジル基、2-または3-フリル基、1-, 2-または3-ピロリル基、2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル基、1-, 3-, 4-または5-イソキノリル基、1-, 2-または3-インドリル基などが挙げられる。このうち好ましくは1-, 2-または3-ピロリル基などの5または6員複素環基である。

好ましくは環Aは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基および5または6員複素環基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいベンゼン環である。

R^0 で示される「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「アラルキル基」としては、例えば、 C_{7-10} アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチルなどの C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基等)などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」と同様の置換基が例示でき、置換基の数は1ないし4個程度である。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R^0 で示される「アシル基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「アシル基」が挙げられる。

R^0 で示される「アシルオキシ基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「アシルオキシ基」が挙げられる。

好ましい R^0 は水素原子である。

R^1 、 R^2 または R^3 で示される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、上記環Aの置換基として記載した「置換基を有していてもよいアルキル基」が挙げられる。

R^1 、 R^2 または R^3 で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ基」としては、上記環Aの置換基として記載した「置換基を有していてもよいアルコ

キシ基」が挙げられる。

R^1 、 R^2 または R^3 で示される「置換基を有してもよいアミノ基」としては、例えば、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ等）、モノ- C_{6-14} アリールアミノ基（例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例えば、ジフェニルアミノ等）などが挙げられる。

好ましい R^1 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基である。さらに好ましい R^2 は C_{1-3} アルキル基または C_{1-3} アルコキシ基である。

好ましい R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基である。さらに好ましい R^3 はハロゲン化されているかまたは C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基である。

好ましい R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。さらに好ましい R^4 は水素原子または C_{1-3} アルキル基（特に水素原子）である。

好ましい Y は窒素原子である。

化合物 (I) の具体例としては、下記の化合物が挙げられる。

2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-イミダゾール (ランソプラゾール)、
2-[[[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、
2-[[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩、
5-ジフルオロメトキシ-2-[[[(3,4-ジメトキシ-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールなど。

これらの化合物のうち、特にランソプラゾールすなわち 2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールが好ましい。

上記した、ベンズイミダゾール系化合物のPPIのほかにはイミダゾピリジン系化合物のPPIも本発明が好適に適用される。このようなイミダゾピリジン系化合物のPPIとしては、例えば、テナトプラゾールが挙げられる。

なお、上記化合物 (I) やイミダゾピリジン系化合物は、ラセミ体であってもよく、R-体、S-体などの光学活性体であってもよい。例えば、(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾールおよび (S)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾールなどの光学活性体が特に本発明に好適である。尚、ランソプラゾール、ランソプラゾールR体およびランソプラゾールS体等は通常結晶が好ましいが、後記するように製剤化すること自体で安定化されることに加え、塩基性無機塩を配合し、さらに中間被膜層を設けることにより、より安定化されるので、結晶のみならず非晶形のものも用いることができる。

化合物 (I) の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、アルキルアミン（トリメチルアミン、トリエチルアミンなど）、複素環式アミン（ピリジン、ピコリンなど）、アルカノールアミン（エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなど）、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

これらの塩のうち好ましくは、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩である。とりわけナトリウム塩が好ましい。

化合物 (I) は、自体公知の方法により製造でき、例えば、特開昭61-50

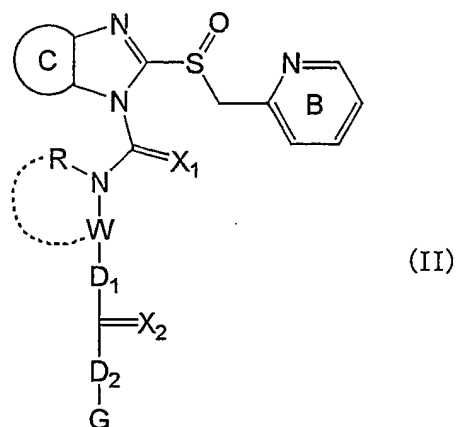
978号、米国特許4,628,098、特開平10-195068号、WO 98/21201、特開昭52-62275号、特開昭54-141783号等に記載の方法またはこれらに準じた方法により製造される。なお、光学活性な化合物(I)は、光学分割法(分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法、微生物または酵素を用いる方法など)不斉酸化などの方法で得ることができる。

また、ランソプラゾールR体は、例えばWO 00-78745、WO 01/83473等に記載の製造法などに従い製造することもができる。

本発明で用いる抗潰瘍作用を有するPPIであるベンズイミダゾール系化合物およびイミダゾピリジン系化合物としては、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、レミノプラゾールおよびテナトプラゾール(TU-199)などまたはそれらの光学活性体ならびにそれらの薬学的に許容される塩が好ましく、さらに好ましくはランソプラゾールまたはその光学活性体特にR体(以下、化合物Aと称することがある)が好ましい。ランソプラゾールまたはその光学活性体特にR体は、結晶形が好ましいが非晶形であってもよい。

また、これらPPIのプロドラッグにも好都合に適用される。

これらのプロドラッグの好ましいものとして、化合物(I)に含まれるプロドラッグに加え、WO 03/105845に記載されている下記一般式(II)で表される化合物および後述の一般式(III)で表される化合物が挙げられる。



上記式(II)で表される化合物〔以下、化合物(II)と称する〕において、B環は「置換基を有していてもよいピリジン環」を示す。

B環で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」のピリジン環はその置換可能な位置に1ないし4個の置換基を有していてもよい。置換基としては、

例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換基を有していてもよい炭化水素基（例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基等の炭素数1ないし6のアルキル基等）、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ；メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノ置換ないしジ置換されたアミノ基等）、アミド基（例えば、ホルムアミド、アセトアミド等のC₁-、アシルアミノ基等）、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、3-メトキシプロポキシ基等の炭素数1ないし6のアルコキシ基）、低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁-、アルキレンジオキシ基等）等が挙げられる。

B環で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」の置換基が有し得る置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル基等の炭素数1ないし6のアルキル基等）、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル基等の炭素数2ないし6のアルケニル基等）、低級アルキニル基（例えば、エチニル、プロパルギル基等の炭素数2ないし6のアルキニル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3ないし8のシクロアルキル基等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ基等の炭素数1ないし6のアルコキシ基等）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、カルボキシ基、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル基等の炭素数1ないし6のアルキル-カルボニル基等）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等の炭素数1ないし6のアルキル-カルボニルオキシ基等）、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基等の炭素数1ないし6のアルコキシ-カルボニル基等）、アラキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル基等の炭素数7ないし11のアラキルオキシ-カルボニル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数6ないし14のアリール

基等)、アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基等の炭素数6ないし14のアリールオキシ基等)、アリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル、ナフトイル基等の炭素数6ないし14のアリールカルボニル基等)、アリールカルボニルオキシ基(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ基等の炭素数6ないし14のアリールカルボニルオキシ基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル;メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノー置換ないしジ置換されたカルバモイル基等)、置換基を有していてもよいアミノ基(例えば、アミノ;メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノー置換ないしジ置換されたアミノ基等)等が挙げられ、置換基の数および置換位置に特に限定はない。

B環で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」の置換基の数および置換位置に特に限定はないが、1ないし3個の上記置換基がピリジン環の3、4、および5位のいずれかに置換しているのが好ましい。

B環で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」としては、3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジルが好ましい。

上記式(I I)において、C環はイミダゾール部分と縮合する「置換基を有していてもよいベンゼン環」または「置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環」を示し、なかでも前者が好ましい。

C環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の該ベンゼン環はその置換可能な位置に1ないし4個の置換基を有していてもよく、置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、置換基を有していてもよい炭化水素基(例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基等の炭素数1ないし6のアルキル基等)、置換基を有していてもよいアミノ基(例えば、アミノ;メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノー置換ないしジ置換されたアミノ基等)、アミド基(例えば、ホルムアミド、アセトアミド等のC₁₋₃アシルアミノ基等)、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ基等の炭素数1ないし6のアルコキシ基等)、低級ア

ルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁₋₃アルキレンジオキシ基等）等が挙げられる。

C環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の置換基が有し得る置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル基等の炭素数1ないし6のアルキル基等）、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル基等の炭素数2ないし6のアルケニル基等）、低級アルキニル基（例えば、エチニル、プロパルギル基等の炭素数2ないし6のアルキニル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3ないし8のシクロアルキル基等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ基等の炭素数1ないし6のアルコキシ基等）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、カルボキシル基、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル基等の炭素数1ないし6のアルキルカルボニル基等）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等の炭素数1ないし6のアルキルカルボニルオキシ基等）、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基等の炭素数1ないし6のアルコキシカルボニル基等）、アラルキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル基等の炭素数7ないし17のアラルキルオキシカルボニル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数6ないし14のアリール基等）、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基等の炭素数6ないし14のアリールオキシ基等）、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル基等の炭素数6ないし14のアリールカルボニル基等）、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ基等の炭素数6ないし14のアリールカルボニルオキシ基等）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル；メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノ置換ないしジ置換されたカルバモイル基等）、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ；メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の

炭素数1ないし6のアルキル基でモノー置換ないしジー置換されたアミノ基等)等が挙げられ、置換基の数および置換位置に特に限定はない。

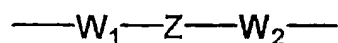
C環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」としては、ベンゼン環が好ましい。

- 5 C環で示される「置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環」の「芳香族単環式複素環」としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の5ないし6員の芳香族単環式複素環等が挙げられる。これらC環で示される「芳香族単環式複素環」としては、とりわけ、ピリジン環が好ましい。C環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様の置換基をその置換可能な位置に1ないし4個有していてもよい。

「置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環」の「芳香族単環式複素環」がイミダゾール部分と縮合する位置に特に限定はない。

上記式(I I)において、 X_1 、 X_2 はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を示す。 X_1 および X_2 がともに酸素原子を示す場合が好ましい。

- 20 上記式(I I)において、Wは「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」、あるいは式：



- (式中、 W_1 、 W_2 はそれぞれ「二価の鎖状炭化水素基」または結合手を示し、Zは「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」、「置換基を有していてもよい二価の複素環基」、酸素原子、 SO_n (式中、nは0、1または2を示す) または $>N-E$ (式中、Eは水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、チオカルバモイル基、低級アルキルス

ルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、モノー低級アルキルスルファモイル基、ジー低級アルキルスルファモイル基、アリールスルファモイル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アリールカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基を示す)を示し、Zが酸素原子、
5 SO_n または $>\text{N}-\text{E}$ である場合、 W_1 、 W_2 はそれぞれ「二価の鎖状炭化水素基」を示す)で表わされる二価の基を示す。なかでも、Wとしては「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」が好ましい。

Wで示される「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」の「二価の鎖状炭化水素基」および、 W_1 、 W_2 で示される「二価の鎖状炭化水素基」として
10 は、例えば、 C_{1-6} アルキレン基(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン等)、 C_{2-6} アルケニレン基(例えば、エテニレン等)、 C_{2-6} アルキニレン基(例えば、エチニレン等)等が挙げられる。Wの二価の鎖状炭化水素基は、C環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様の置換基をその置換可能な位置に1ないし6個有していてもよい。

15 Wで示される「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」の「二価の鎖状炭化水素基」および、 W_1 、 W_2 で示される「二価の鎖状炭化水素基」としては、メチレン基、エチレン基が好ましい。Wとしては、エチレン基が特に好ましい。Zが酸素原子、 SO_n または $>\text{N}-\text{E}$ (n 及びEは前義の通り)のとき、 W_1 で示される「二価の鎖状炭化水素基」としては、炭素数2以上の炭化水素基が好
20 ましい。

Zで示される「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」の「炭化水素環」としては、例えば、脂環式炭化水素環および芳香族炭化水素環等が挙げられ、炭素数3ないし16のものが好ましく、C環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様の置換基をその置換可能な位置に1ないし4個有して
25 いてもよい。炭化水素環としては、例えば、シクロアルカン、シクロアルケンおよびアレーン等が用いられる。

Zで示される「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」の「シクロアルカン」としては、例えば、低級シクロアルカン等が好ましく、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、

シクロオクタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンおよびアダマンタン等の C_{3-10} シクロアルカン等が汎用される。

Zで示される「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」の「シクロアルケン」としては、例えば低級シクロアルケンが好ましく、例えばシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン等の C_{4-9} シクロアルケン等が汎用される。

Zで示される「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」の「アレーン」としては、例えばベンゼン、ナフタレン、フェナントレン等の C_{6-14} アレーン等が好ましく、例えばフェニレン等が汎用される。

Zで示される「置換基を有していてもよい二価の複素環基」の「複素環」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む、5～12員の「芳香族複素環」あるいは「飽和または不飽和の非芳香族複素環」等が挙げられ、C環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様の置換基をその置換可能な位置に1ないし4個有していてもよい。

Zで示される「置換基を有していてもよい二価の複素環基」の「芳香族複素環」としては、芳香族単環式複素環または芳香族縮合複素環等が挙げられる。

該「芳香族単環式複素環」としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、フラザン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の5ないし6員の芳香族単環式複素環等が挙げられる。

該「芳香族縮合複素環」としては、例えば、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、1, 2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベ

ンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェノキサチン、チアントレン、フェナントリジン、フェナントロリン、インドリジン、
5 ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジン、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン、イミダゾ
〔1, 2-a〕ピリジン、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン、イミダゾ〔1, 2-b〕
ピリダジン、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン、1, 2, 4-トリアゾロ
〔4, 3-a〕ピリジン、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン等の8
~12員の芳香族縮合複素環等が挙げられる。

10 Zで示される「置換基を有していてもよい二価の複素環基」の「飽和または不飽和の非芳香族複素環」としては、例えば、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、アゼパン、オキセパン、チエン、オキサゼパン、チアゼ
15 パン、アゾカン、オキシカン、チオカン、オキサゾカン、チアゾカン等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環（脂肪族複素環）などが挙げられる。これらは、オキシ置換されていてもよく、例えば、2-オキシアゼチジン、2-オキシピロリジン、2-オキシピペリジン、2-オキシアゼパン、2-オキシアゾカン、2-オキシテトラヒドロフラン、2-オキシテトラヒドロピラン、2-オキシテトラヒドロチオフェン、2-
20 1-オキシチアン、2-オキシピペラジン、2-オキシオキセパン、2-オキシオキサゼパン、2-オキシチエパン、2-オキシチアゼパン、2-オキシオキシカン、2-オキシチオカン、2-オキシオキサゾカン、2-オキシチアゾカン等でもよい。

25 Zで示される「置換基を有していてもよい二価の炭化水素環基」の「炭化水素環基」あるいは「置換基を有していてもよい二価の複素環基」の「複素環基」からの2本の結合手は可能な位置であればどこでもよい。

Eで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」は、後述で定義する通りである。

Eで示される「低級アルカノイル基」として、例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の C_{1-6} アルキルカルボニル基等が用いられる。

5 Eで示される「低級アルコキシカルボニル基」として、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル基等が用いられる。

Eで示される「アラルキルオキシカルボニル」として、例えば、ベンジルオキシカルボニル等の C_{7-11} アラルキルオキシカルボニル基等が用いられる。

10 Eで示される「低級アルキルスルフィニル基」として、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等の C_{1-6} アルキルスルフィニル基等が用いられる。

Eで示される「低級アルキルスルホニル基」として、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル基等が用いられる。

15 Eで示される「モノー低級アルキルスルファモイル基」として、例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル等のモノー C_{1-6} アルキルスルファモイル基等が用いられる。

Eで示される「ジー低級アルキルスルファモイル基」として、例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等のジー C_{1-6} アルキルスルファモイル基等が用いられる。

20 Eで示される「アリールスルファモイル基」として、例えば、フェニルスルファモイル、ナフチルスルファモイル等の C_{6-10} アリールスルファモイル基等が用いられる。

Eで示される「アリールスルフィニル基」として、例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の C_{6-10} アリールスルフィニル基等が用いられる。

25 Eで示される「アリールスルホニル基」として、例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の C_{6-10} アリールスルホニル基等が用いられる。

Eで示される「アリールカルボニル基」として、例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の C_{6-10} アリールカルボニル基等が用いられる。

Eで示される「置換基を有していてもよいカルバモイル基」として、例えば、式-CONR₂R₃（式中、R₂およびR₃はそれぞれ水素原子、置換基を有してい

てもよい炭化水素基もしくは置換基を有していてもよい複素環基を示す。また、式-CONR₂R₃において、R₂とR₃は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。)で表わされる基等が用いられる。

上記式(I I)において、Rは「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい複素環基」を示し、また、RはWと結合することができ、なかでも、置換基を有していてもよいC₁₋₆炭化水素基、とりわけ低級(C₁₋₆)アルキル基が好ましい。Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」は、後述で定義する通りである。また、RがWと結合する場合については後述にて詳説する。

上記式(I I)において、D₁、D₂は、それぞれ、結合手、酸素原子、硫黄原子または>NR₁を示し、式中、R₁は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。ただし、本発明においては、D₁とD₂がともに結合手である場合は除かれる。なかでも、D₁、D₂がそれぞれ結合手または酸素原子であるのが好ましく、特に、D₁が酸素原子であり、かつD₂が酸素原子または結合手であるのが好ましい。R₁で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、後述で定義する通りである。

上記式(I I)において、Gは「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい複素環基」を示し、なかでも置換基を有していてもよいC₁₋₆炭化水素基、または置換基を有していてもよく、環構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する飽和複素環基が好ましい。とりわけ、Gとしては、置換基を有していてもよいC₁₋₆炭化水素基、または置換基を有していてもよく、環構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子をさらに1ないし3個含有していてもよい飽和含酸素複素環基が好ましい。Gで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい複素環基」は、下記に定義する通りである。

上記E、R、R₁、Gで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基、飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、飽和または不飽和の脂環式-脂肪族炭化水素

基、芳香族炭化水素基、芳香族一飽和または不飽和の脂環式炭化水素基等が挙げられ、好ましくは炭素数1ないし16、より好ましくは炭素数1ないし6のものが挙げられる。具体的には、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基およびアリールアルキル基等が用いられる。

「アルキル基」は、例えば、低級アルキル基 (C_{1-6} アルキル基) 等が好ましく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピルおよびヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が汎用される。Rにおいては低級アルキル基 (C_{1-6} アルキル基) が好ましく、特にメチル基が好ましい。

「アルケニル基」は、例えば、低級アルケニル基等が好ましく、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルおよび2,2-ジメチル-ペント-4-エニル等の C_{2-7} アルケニル基等が汎用される。

「アルキニル基」は、例えば、低級アルキニル基等が好ましく、例えばエチニル、プロパルギルおよび1-プロピニル等の C_{2-6} アルキニル基等が汎用される。

「シクロアルキル基」は、例えば、低級シクロアルキル基等が好ましく、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタニルおよびアダマンチル等の C_{3-10} シクロアルキル基等が汎用される。

「シクロアルケニル基」は、例えば、低級シクロアルケニル基等が好ましく、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-エン-2-イル等の C_{3-10} シクロアルケニル基等が汎用される。

「シクロアルキルアルキル基」は、例えば、低級シクロアルキルアルキル基等が好ましく、例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチル等の C_{4-9} シクロアルキルアルキル基等が汎用される。

「シクロアルケニルアルキル基」は、例えば、低級シクロアルケニルアルキル基等が好ましく、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、シクロヘ

キセニルエチル、シクロヘキセニルプロピル、シクロヘプテニルメチル、シクロヘプテニルエチルおよびビスシクロ [2. 2. 1] ヘプトー5-エン-2-イルメチル等などのC₄₋₉シクロアルケニルアルキル等が汎用される。

「アリール基」は、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニルおよび2-アンスリル等のC₆₋₁₄アリール基等が好ましく、例えばフェニル基等が汎用される。

「アリールアルキル基」は、アリール部分としては上記で定義した「アリール基」を有し、アルキル部分としては上記で定義した「アルキル基」を有する。なかでも、例えば、C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル基が好ましく、例えば、ベンジル、フェネチル等が汎用される。

上記E、R、R₁、Gで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピルおよびヘキシル等のC₁₋₆アルキル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等のモノ-、ジ-またはトリ-ハロゲン-C₁₋₆アルキル基等）、オキシ基、アミノ基、イミノ基、アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁₋₃アルキレンジオキシ基等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等）、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基（例えば、クロロメチルオキシ、ジクロロメチルオキシ、トリクロロメチルオキシ、フルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、2-ブロモエチルオキシ、2, 2, 2-トリフルオロエチルオキシ、ペンタフルオ

ロエチルオキシ、3,3,3-トリフルオロプロピルオキシ、4,4,4-トリフル
オロブチルオキシ、5,5,5-トリフルオロペンチルオキシ、6,6,6-トリフ
ルオロヘキシルオキシ等のモノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ-C₁₋₆アルコキ
シ基等)、低級アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチ
5 オ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシル
チオ等のC₁₋₆アルキルチオ基等)、カルボキシ基、低級アルカノイル基(例
えば、ホルミル;アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等のC₁₋₆
アルキル-カルボニル基等)、低級アルカノイルオキシ基(例えば、ホルミルオ
キシ;アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオ
10 キシ等のC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基等)、低級アルコキシカルボニル
基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、
ブトキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基等)、アラルキルオキ
シカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル等のC₇₋₁₁アラルキルオキ
シ-カルボニル基等)、チオカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基(例
15 えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC₁₋₆アルキルスルフィニ
ル基等)、低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスル
ホニル等のC₁₋₆アルキルスルホニル基等)、スルファモイル基、モノ-低級ア
ルキルスルファモイル基(例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイ
ル等のモノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル基等)、ジ-低級アルキルスルファ
20 モイル基(例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等のジ-
C₁₋₆アルキルスルファモイル基等)、アリールスルファモイル基(例えば、フ
ェニルスルファモイル、ナフチルスルファモイル等のC₆₋₁₀アリールスルファモ
イル基等)、アリール基(例えば、フェニル、ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基
等)、アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等のC₆₋₁₀
25 アリールオキシ基等)、アリールチオ基(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ
等のC₆₋₁₀アリールチオ基等)、アリールスルフィニル基(例えば、フェニルス
ルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC₆₋₁₀アリールスルフィニル基等)、ア
リールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のC
6-10アリールスルホニル基等)、アリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル、

ナフトイル等の C_{6-10} アリールーカルボニル基等)、アリールカルボニルオキシ基(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の C_{6-10} アリールーカルボニルオキシ基等)、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニルアミノ基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基(例えば、式 $-CONR_2R_3$ (式中、 R_2 および R_3 はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは置換基を有していてもよい複素環基を示す。また、式 $-CONR_2R_3$ において、 R_2 と R_3 は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。))で表わされる基)、置換基を有していてもよいアミノ基(例えば、式 $-NR_2R_3$ (式中、 R_2 および R_3 は前記と同意義を示す。また、式 $-NR_2R_3$ において、 R_2 と R_3 は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。))で表わされる基)、置換基を有していてもよいウレイド基(例えば、式 $-NHCONR_2R_3$ (式中、 R_2 および R_3 は前記と同意義を示す。また、式 $-NHCONR_2R_3$ において、 R_2 と R_3 は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。))で表わされる基)、置換基を有していてもよいカルボキサミド基(例えば、式 $-NR_2COR_3$ (式中、 R_2 および R_3 は前記と同意義を示す))で表わされる基)、置換基を有していてもよいスルホンアミド基(例えば、式 $-NR_2SO_2R_3$ (式中、 R_2 および R_3 は前記と同意義を示す))で表わされる基)、置換基を有していてもよい複素環基(R_2 および R_3 で示されるものと同じ意義である)等が用いられる。

R_2 および R_3 における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル基等の炭素数1ないし6のアルキル基等)、低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリル基等の炭素数2ないし6のアルケニル基等)、低級アルキニル基(例えば、エチニル、プロパルギル基等の炭素数2ないし6のアルキニル基等)、シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3ないし8のシクロアルキル基等)、シクロアルケニル基(例えば、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル基等の炭素数3ないし8のシクロアルケニル基等)、シクロアルキルアルキル基(例えば、シ

クロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル基等の炭素数3ないし8のシクロアルキル-炭素数1ないし6のアルキル基等)、シクロアルケニルアルキル基(例えば、シクロブテニルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル基等の炭素数3ないし8のシクロアルケニル-炭素数1ないし6のアルキル基等)、アリール基(例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数6ないし14のアリール基等)、アリールアルキル基(例えば、ベンジル、ナフチルメチル基等の炭素数6ないし14のアリール-炭素数1ないし6のアルキル基等)等が挙げられる。

R_2 および R_3 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、ピリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、2-オキソアゼピニル、フリル、デカヒドロイソキノリル、キノリニル、インドリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、モルホリニル等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する、5~12員の、単環式または縮合複素環基等が挙げられる。 R_2 および R_3 における「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基としては、それぞれ、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル基等の炭素数1ないし6のアルキル基等)、低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリル基等の炭素数2ないし6のアルケニル基等)、低級アルキニル基(例えば、エチニル、プロパルギル基等の炭素数2ないし6のアルキニル基等)、シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3ないし8のシクロアルキル基等)、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ基等の炭素数1ないし6のアルコキシ基等)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、カルボキシル基、低級アルカノイル基(例えば、ホルミル;アセチル、プロピオニル、ブチリル基等の炭素数1ないし6のアルキル-カルボニル基等)、低級アルカノイルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ;アセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等の炭素数1ないし6のアルキル-カルボニルオキシ基等)、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基等の炭素数1な

いし6のアルコキシカルボニル基等)、アラルキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基等の炭素数7ないし17のアラルキルオキシカルボニル基等)、アリアル基(例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数6ないし14のアリアル基等)、アリアルオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基等の炭素数6ないし14のアリアルオキシ基等)、アリアルカルボニル基(例えば、ベンゾイル、ナフトイル基等の炭素数6ないし14のアリアルカルボニル基等)、アリアルカルボニルオキシ基(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ基等の炭素数6ないし14のアリアルカルボニルオキシ基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル;メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノー置換ないしジー置換されたカルバモイル基等)、置換基を有していてもよいアミノ基(例えば、アミノ;メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノー置換ないしジー置換されたアミノ基等)等が挙げられる。置換基の数および位置に特に限定はない。

R_2 と R_3 が隣接する窒素原子とともに形成する環としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、モルホリン、ピペラジン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等が挙げられる。

上記E、R、 R_1 、Gで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、それぞれ前記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1~3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合各置換基は同一または異なっている。

上記E、R、Gで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし3個)含む、5~12員の、芳香族複素環基あるいは飽和または不飽和の非芳香族複素環基等が挙げられる。Gで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、上述のように、環原子として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子1ないし4個、さらに好ましくは1ないし

3個含む飽和含酸素複素環基等が好ましく、とりわけ5～12員の、飽和含酸素複素環基等が好ましい。

該「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基または芳香族縮合複素環基等が挙げられる。

5 「芳香族単環式複素環基」としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基等が挙げられる。

15 「芳香族縮合複素環基」としては、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等の8～12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）等が挙げられる。

該「飽和または不飽和の非芳香族複素環基」としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゾカニル、オキシカニル、チオカニル、オキサゾカニル、チアゾカニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。これらは、オキシ置換されていてもよく、例えば、2-オキシアゼチジニル、2-オキシピロリジニル、2-オキシピペリジニル、2-オキシアゼパニル、2-オキシアゾカニル、2-オキシテトラヒドロフリル、2-オキシテトラヒドロピラニル、2-オキシチオラニル、2-オキシチアニル、2-オキシピペラジニル、2-オキシオキセパニル、2-オキシオキサゼパニル、2-オキシチエパニル、2-オキシチアゼパニル、2-オキシオキシカニル、2-オキシチオカニル、2-オキシオキサゾカニル、2-オキシチアゾカニル等が挙げられる。好ましくは2-オキシピロリジニル等の5員非芳香族複素環基である。

上記E、R、Gで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記E、R、R₁、Gで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が用いられる。

E、R、Gで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、それぞれ前記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

上記式（I I）において、RがWと結合する場合について説明する。RとWが結合する場合、RとWが結合する位置は、それぞれRおよびWにおける結合可能な位置であれば特に限定はない。

Rにおける結合可能な位置としては、上記Rで定義される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」および「置換基」における結合可能な位置、ならびに上記Rで定義される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複

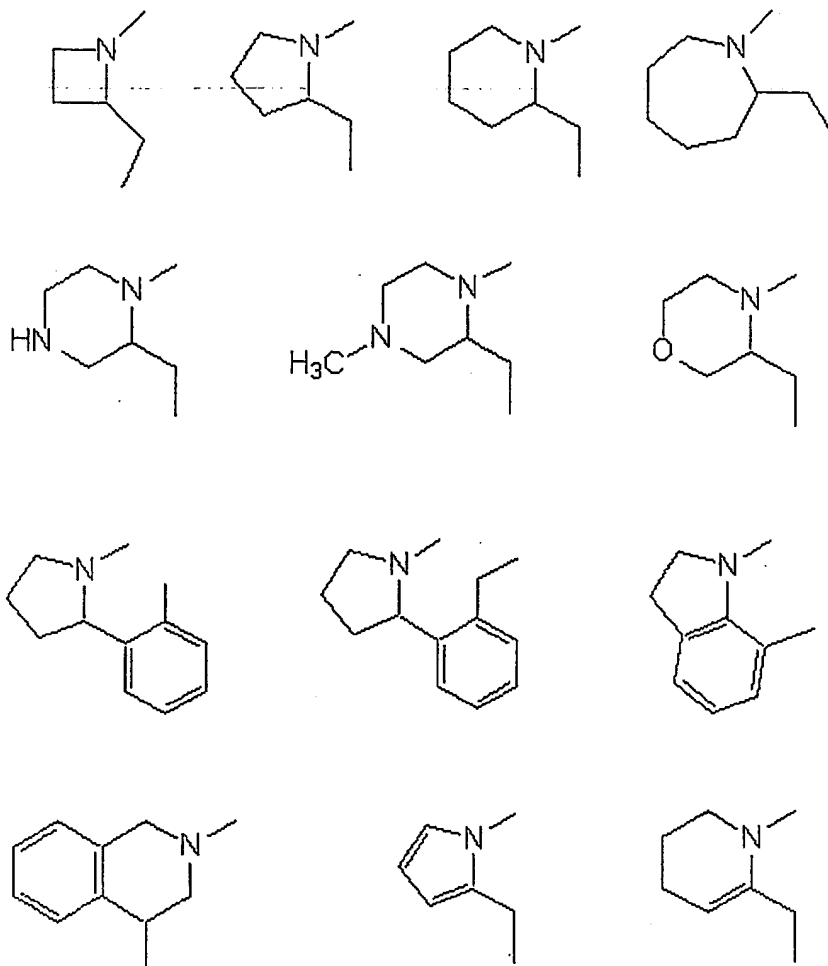
素環基」および「置換基」における結合可能な位置が挙げられる。

Wにおける結合可能な位置としては、上記Wで定義される「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」の「二価の鎖状炭化水素基」における結合可能な位置、上記W₁、W₂で定義される「二価の鎖状炭化水素基」における結合可能な位置、ならびに上記Z環で定義される「置換基を有していてもよい炭化水素環」の「炭化水素環」における結合可能な位置および上記Z環で定義される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」における結合可能な位置が挙げられる。

RとWは互いの結合可能な位置で結合し、隣接する窒素原子と一緒に環を形成し得る。該環としては、例えば、飽和含窒素環（例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン等）、不飽和含窒素環（例えば、テトラヒドロピリジン等）、芳香族含窒素環（例えば、ピロール等）、RおよびWが隣接している窒素原子以外に窒素、酸素、硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含むヘテロ環（例えば、ピペラジン、モルホリン等）、縮合環（例えば、インドール、インドリン、イソインドール、イソインドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等）等が挙げられる。なかでも4～7員環が好ましい。

RとWが互いの結合可能な位置で結合し、隣接する窒素原子と一緒に形成する環は、その置換可能な位置に1ないし4個の置換基を有していてもよい。置換基数が2以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。置換基としては、Rで定義される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基、ならびにWで定義される「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」の置換基が挙げられる。具体的には、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピルおよびヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等の置換基が挙げられる。

RとWが結合することによって例えば、



等が形成されるがこれらに限定されない。これらは、上記で定義するように置換基を有していてもよく、また、異性体を含み得ることは当業者に理解されるべきである。

- 5 本発明において、Xは、例えば、ハロゲン原子、ベンゾトリアゾリル基、（2,5-ジオキシピロリジン-1-イル）オキシ基等の脱離基を示し、中でもフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が好ましく、塩素が特に好ましい。

本発明において、Mは水素原子、金属陽イオンまたは第4級アンモニウムイオンを示す。

- 10 本発明における「金属陽イオン」としては、アルカリ金属イオン（例えば、 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Cs^+ など）が挙げられ、中でも Na^+ が好ましい。

本発明における「第4級アンモニウムイオン」としては、例えば、テトラメチルアンモニウムイオン、テトラエチルアンモニウムイオン、テトラプロピルアン

モニウムイオン、テトラブチルアンモニウムイオンなどが挙げられ、中でもテトラブチルアンモニウムイオンが好ましい。

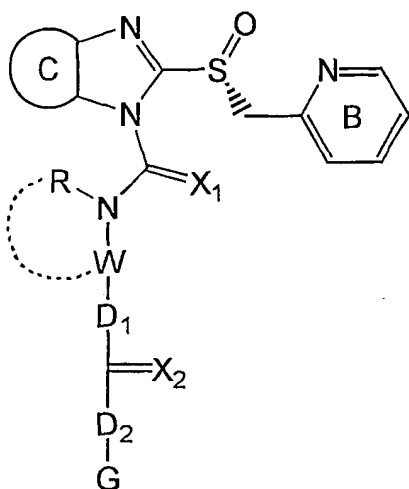
化合物（I I）では、分子中の酸性基と無機塩基または有機塩基等とが薬理学的に許容され得る塩基塩を形成することができ、また分子中の塩基性基と無機酸または有機酸等とが薬理学的に許容され得る酸付加塩を形成することができる。

化合物（I I）の無機塩基塩としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム等）、アンモニア等との塩等が、また化合物（I I）の有機塩基塩としては、例えば、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、2-フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピリジン、コリジン等との塩等が挙げられる。

化合物（I I）の酸付加塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）等が挙げられる。

本発明の化合物（I I）としては、水和物を包含している。該「水和物」としては、0.5水和物～5.0水和物が挙げられる。このうち、0.5水和物、1.0水和物、1.5水和物、2.0水和物が好ましい。

本発明の化合物（I I）としては、ラセミ体および光学的に活性な化合物を包含している。光学的に活性な化合物としては、一方のエナンチオマーが90%以上のエナンチオマー過剰率（e. e.）のものが好ましく、より好ましくは99%以上のエナンチオマー過剰率のものが挙げられる。光学活性体としては、一般式：



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表わされる (R) 体が好ましい。

化合物 (I I) に含まれる好ましい化合物としては、具体的には例えば次のような化合物が挙げられる。

すなわち、

2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート、

2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル トリメチルアセテート、

2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル シクロヘキサンカルボキシレート、

2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル ベンゾエート、

2- [メチル [[2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル ベンゾエート、

2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル

15

20

- オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
 ゴール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 4-メトキシベンゾエート、
 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
 オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
 5 ゴール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 3-クロロベンゾエート、
 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
 オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
 ゴール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 3, 4-ジフルオロベンゾエ
 ート、
 10 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
 オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
 ゴール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 4-トリフルオロメトキシベ
 ンゾエート、
 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
 オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
 15 ゴール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 4-フルオロベンゾエート、
 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
 オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
 ゴール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 3, 4, 5-トリメトキシベ
 20 ンゾエート、
 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
 オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
 ゴール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 2-ピリジんカルボキシレー
 ト、
 25 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
 オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
 ゴール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル メトキシアセテート、
 エチル 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-
 トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベン

- ズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート、
イソプロピル 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2,
2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-
ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート、
5 イソプロピル 2- [メチル [[2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリ
フルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズ
イミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート、
ベンジル 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベ
10 ンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート、
2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル テトラヒドロピラン-4-イ
ル カーボネート、
15 2-メトキシエチル 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4-
(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニ
ル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カ
ーボネート、
2- [エチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
20 オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート、
2- [イソプロピル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリ
フルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズ
イミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート、
25 エチル 2- [イソプロピル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2,
2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-
ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート、
2- [シクロヘキシル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベン

ズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート、
 2- [シクロヘキシル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベン
 ズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル エチル カーボネー
 ト、

2- [[[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエ
 トキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール
 - 1-イル] カルボニル] (フェニル) アミノ] エチル アセテート、

2- [[[2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)
 - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イ
 ル] カルボニル] (フェニル) アミノ] エチル アセテート、

tert-ブチル [2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4-
 (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニ
 ル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] - 3-ピリ
 ジル] メチル カーボネート、

2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
 オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
 ザール-1-イル] カルボニル] アミノ] ベンジル アセテート、

2- [[2- (アセチルオキシ) エチル] [[(R) - 2- [[[3-メチル-
 4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィ
 ニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル
 アセテート、

[(2S) - 1- [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリ
 フルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイ
 ミダゾール-1-イル] カルボニル] - 2-ピロリジニル] メチル アセテート、
 エチル [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリ
 フルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイ
 ミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] アセテート、

2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピ

リジル) メチル] スルフィニル] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル ベンゾエート、

3- [メチル [[(R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
5 オロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] プロピル ベンゾエート、

2- [メチル [[2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエト
キシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-
1-イル] カルボニル] アミノ] エチル テトラヒドロピラン-4-イル カー
ボネート、

10 エチル 2- [メチル [[2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート、

エチル 2- [メチル [[(S) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベン
15 ズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート、

エチル 2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル
-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリ
ジン-3-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート、

2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピ
20 リジル) メチル] スルフィニル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3
-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル アセテート、

2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピ
リジル) メチル] スルフィニル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3
-イル] カルボニル] (フェニル) アミノ] エチル アセテート、

25 4- [メチル [[(R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] ブチル アセテート、

エチル 4- [メチル [[(R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベン

ズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] ブチル カーボネート、
 エチル 3- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-
 トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H-ベン
 ズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] プロピル カーボネート、
 5 3- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
 オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H-ベンズイミダ
 ザール-1-イル] カルボニル] アミノ] プロピル アセテート、
 3- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
 オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H-ベンズイミダ
 10 ザール-1-イル] カルボニル] アミノ] プロパン-1, 2-ジイル ジアセテ
 ート、
 ジエチル 3- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-
 トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H-ベ
 ンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] プロパン-1, 2-ジイル
 15 ビスカーボネート、
 2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピ
 リジル) メチル] スルフィニル] - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3
 -イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル 3-クロロベンゾエート、
 2- [メチル [[2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエト
 20 キシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾール-
 1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート、
 2-エトキシエチル 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4-
 (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニ
 ル] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カ
 25 ーボネート、
 3-メトキシプロピル 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4-
 (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニ
 ル] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カ
 ーボネート、

2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
 オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
 ザール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル N, N-ジメチルグリシネー
 ト、

5 S- [2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリ
 フルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズ
 イミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル] チオアセテート、

エチル 2- [2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2,
 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-
 10 ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エトキシ] エチル カー
 ボネート、

エチル 2- [メチル [[2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4
 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニ
 ル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エトキシ]
 15 カルボニル] アミノ] エチル カーボネート、

エチル 2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル
 - 2-ピリジル) メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イ
 ル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート、

2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピ
 20 リジル) メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カル
 ボニル] (フェニル) アミノ] エチル アセテート、

エチル 2- [[[(S) - 5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-
 ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール
 - 1-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート、

25 エチル 2- [[[2- [[[4- (3-メトキシプロポキシ) - 3-メチル-
 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イ
 ル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート、

2- [[[2- [[[4- (3-メトキシプロポキシ) - 3-メチル-2-ピリ
 ジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボ

ニル] (フェニル) アミノ] エチル アセテート、

2- [[[5- (ジフルオロメトキシ) -2- [[(3, 4-ジメトキシ-2-
ピリジル) メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カ
ルボニル] (メチル) アミノ] エチル エチル カーボネート、

5 2- [メチル [[(R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 1-メチルピペリジン-4-
カルボキシレート、

10 2- [[[4- (アミノカルボニル) フェニル] [[(R) -2- [[[3-メチ
ル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スル
フィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチ
ル アセテート、

15 2- [メチル [[(R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 1-メチル-4-ピペリジニ
ル カーボネート、

20 2- [[[4- (アミノカルボニル) フェニル] [[2- [[[3-メチル-4-
(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニ
ル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル ア
セテート、

(-) -エチル 2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-
ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -3H-イミダゾ [4, 5-
b] ピリジン-3-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート
および

25 (+) -エチル 2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-
ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -3H-イミダゾ [4, 5-
b] ピリジン-3-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート
およびその塩等が挙げられる。

とりわけ、下記の化合物及びその塩が好ましい。

2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート、

5 2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベン
ズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート、

2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル テトラヒドロピラン-4-イ
10 ル カーボネート、

2- [メチル [[2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエト
キシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-
1-イル] カルボニル] アミノ] エチル テトラヒドロピラン-4-イル カー
ボネート、

15 エチル 2- [メチル [[2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート、

エチル 2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル
- 2-ピリジル) メチル] スルフィニル] - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリ
20 ジン-3-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート、

2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピ
リジル) メチル] スルフィニル] - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3
-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル アセテート、

2- [メチル [[2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエト
キシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-
25 1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート、

エチル 2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル
- 2-ピリジル) メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イ
ル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート、

エチル 2-[[[(S)-5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル](メチル)アミノ]エチル カーボネート、

エチル 2-[[[2-[[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル](メチル)アミノ]エチル カーボネート、および

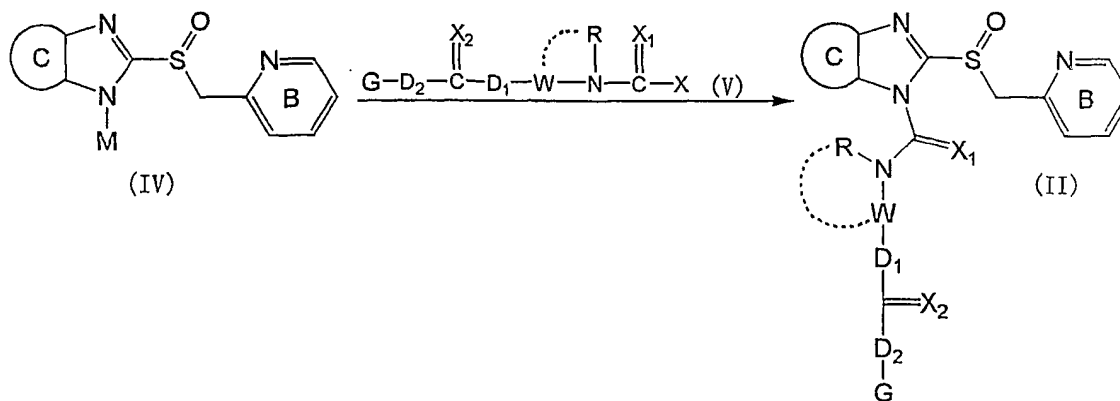
2-[[[5-(ジフルオロメトキシ)-2-[[[3,4-ジメトキシ-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル](メチル)アミノ]エチル エチル カーボネート。

化合物(II)は、以下の方法AまたはBにより製造できる。

(方法A)

化合物(IV)またはその塩と、化合物(V)またはその塩とを塩基の存在下、あるいは非存在下で縮合させることによって化合物(II)またはその塩を得ることができる。化合物(IV)の塩、化合物(V)の塩としては、上記化合物

(II)の塩と同様の塩が挙げられる。例えば、無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等)等の酸付加塩を挙げることができる。



(式中の各記号は前記と同意義を示す。)

方法Aにおける反応は一般に溶媒中で行われ、方法Aの反応を阻害しない溶媒が適宜に選択される。このような溶媒としては、例えば、エーテル類(例えば、

ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等)、エステル類(例えば、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1, 2-ジクロロエタン等)、炭化水素類(例えば、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、アミド類(例えば、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等)、ニトリル類(例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等)等の他、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が挙げられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。これらの溶媒の使用量は、反応混合物を攪拌できる量であれば特に限定はなく、化合物(I V)またはその塩1モルに対して、通常2~100倍重量、好ましくは5~50倍重量である。

化合物(V)またはその塩の使用量は、化合物(I V)またはその塩1モルに対して、通常1モル~10モル、好ましくは1モル~3モルである。

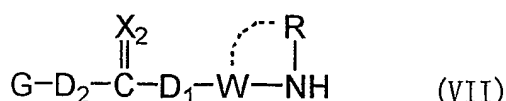
方法Aの反応は、通常0℃~100℃、好ましくは20℃~80℃の温度範囲で行われる。

方法Aの反応時間は化合物(I V)、(V)またはそれらの塩および溶媒の種類や反応温度等により異なるが、通常1分~96時間、好ましくは1分~72時間、より好ましくは15分~24時間である。

方法Aの塩基としては、例えば、無機塩基(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等)、3級アミン(例えば、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等)、アルキレンオキシド類(例えば、プロピレンオキシド、エピクロルヒドリン等)等が挙げられる。当該塩基の使用量は、化合物(V)またはその塩1モルに対して、通常0.01モル~10モル、好ましくは1モル~3モルである。

化合物 (I V) またはその塩は、特開昭 6 1 - 5 0 9 7 8 号公報、U S P 4, 6 2 8, 0 9 8 等に記載の方法またはこれらに準じた方法により製造される。

化合物 (V) またはその塩は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。例えば、X が塩素原子の場合、脱酸剤の存在下、溶媒中 (例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン等) で、式 (V I I) :

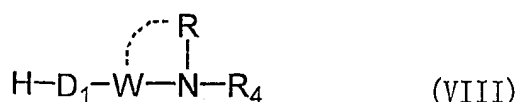


(式中、各記号は前記と同義である) で表わされる化合物またはその塩にホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、炭酸ビス (トリクロロメチル) 、チオホスゲン等を作用させることにより得ることができる。あるいは、化合物 (V I I) またはその塩とクロロギ酸エチルを作用させることにより得られるエチルカルバメート体を、シンセティック コミュニケーションズ (S G n t h e t i c C o m m u n i c a t i o n s) 第 1 7 巻、1 8 8 7 頁 (1 9 8 7 年) に記載の方法またはこれに準じた方法に従い、オキシ塩化リンで処理することによっても得ることができる。化合物 (V I I) の塩としては、例えば、無機酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等) 、有機酸塩 (例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等) 等の酸付加塩等が挙げられる。

ここでいう脱酸剤としては、例えば、無機塩基 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等) 、3 級アミン (例えば、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等) 等が挙げられる。

化合物 (V I I) またはその塩は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。例えば、D₁ が結合手以外の場合は、適切な溶媒

(例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等) 中、式 (VII I) :



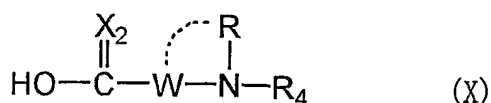
(式中、 R_4 は水素原子あるいは窒素原子の保護基、他の記号は前記と同義である) で表わされる化合物またはその塩と、式 (IX) :



(式中、各記号は前記と同義である) で表わされるカルボン酸もしくはチオン酸またはそれらの反応性誘導体 (例えば、無水物、ハロゲン化物等)、あるいはそれらの塩とを縮合させた後、必要に応じて脱保護することにより得ることができる。化合物 (VII I) の塩としては、例えば、無機酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩 (例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等) 等の酸付加塩等が挙げられる。

あるいは、 D_1 が結合手の場合は、適切な溶媒 (例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等) 中、式

(X) :



(式中、各記号は前記と同義である) で表わされるカルボン酸またはチオン酸もしくはそれらの反応性誘導体 (例えば、無水物、ハロゲン化物等)、あるいはそれらの塩と、 $\text{G}-\text{D}_2-\text{H}$ で表わされる化合物とを縮合させた後、必要に応じて脱保護することにより得ることができる。化合物 (X) の塩としては、例えば、無機酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩 (例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸

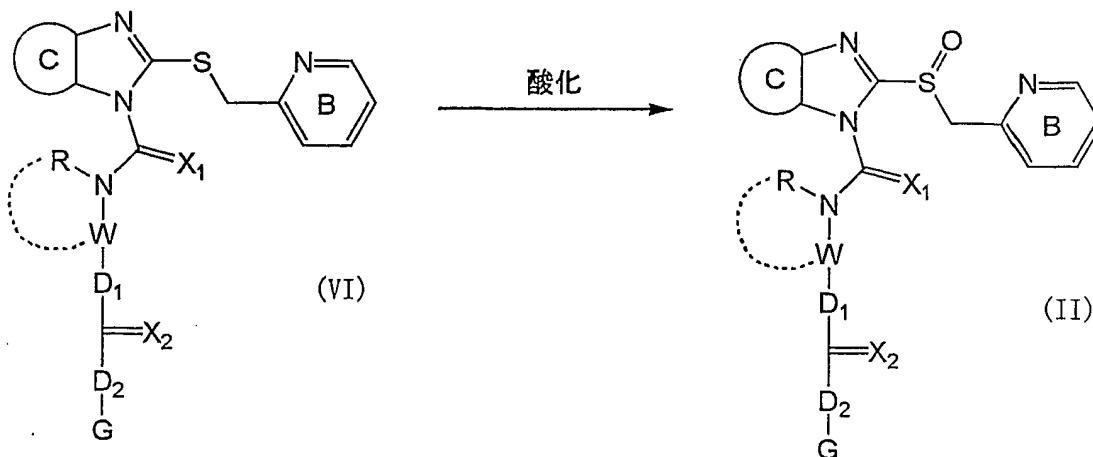
塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等)等の酸付加塩、例えば、アルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム等)、アンモニア等との塩等、及び例えば、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、2-フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピリジン、コリジン等との有機塩基塩等が挙げられる。

式(VIII)、式(X)中、 R_4 で示される保護基としては、例えば、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、エチルカルボニル等)、ベンジル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、 C_{7-10} アラルキルカルボニル基(例えば、ベンジルカルボニル等)、トリチル基等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等)、ニトロ基等で置換されていてもよい。

これらの保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

(方法B)

化合物(VI)またはその塩を酸化反応に付すことによって、化合物(II)またはその塩を得ることができる。



(式中、各記号は前記と同義である)

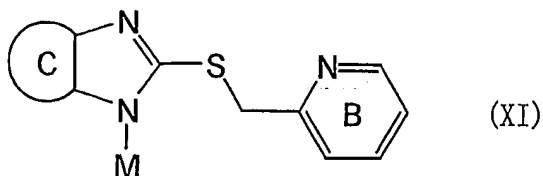
方法Bにおける反応は、例えば、硝酸、過酸化水素、過酸類、過エステル、オゾン、四酸化二窒素、ヨードソベンゼン、N-ハロスクシンイミド、1-クロロベンゾトリアゾール、次亜塩素酸tert-ブチル、ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン臭素錯体、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、二酸化セレン、二酸化マンガン、クロム酸、硝酸セリウムアンモニウム、臭素、塩素、スルフリルクロライド、モノパーオキシフタル酸マグネシウム塩等の酸化剤を用いて行うことができる。酸化剤の使用量は、化合物(VI)またはその塩1モルに対して、通常0.5モル～2モル、好ましくは0.8モル～1.2モルである。上記過酸化水素や過酸類の酸化剤を用い、さらにバナジウムアセテート、酸化バナジウムアセチルアセトナート、チタンテトライソプロポキシド等の触媒存在下に酸化を行うこともできる。

方法Bの反応は、通常、上記酸化反応に不活性な溶媒中で行う。該「不活性な溶媒」としては、例えば、水、アルコール類（例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル類（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等）、アミド類（例えば、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等）、スルホキシド類（例えば、ジメチルスルホキシド等）、極性溶媒（例えば、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド等）が挙げられ、これらは単独または二種以上の混合溶媒として用いる。該「不活性な溶媒」は、化合物(VI)またはその塩に対して、通常1倍重量～100倍重量用いられる。

反応温度は、通常-80℃～80℃、好ましくは0℃～30℃である。

反応時間は、通常1分～6時間、好ましくは15分～1時間である。

方法Bの原料である化合物(VI)は、例えば、化合物(IV)の替わりに以下の式(XI)：



(式中、各記号は前記と同義である) で表される化合物を用い、方法Aと同様の反応によって得ることができる。

化合物(XI)は、以下の文献に記載の方法またはそれに準じた方法に従って合成することができる：特開昭61-50978号、特開昭54-141783号、特開昭61-22079号、特開平1-6270号、特開昭63-146882号。

化合物(VI)の塩としては、上記化合物(II)の塩と同様の塩が挙げられ、例えば、無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等)等の酸付加塩を挙げることができる。

上記方法AまたはBで得られた化合物(II)またはその塩は、自体公知の分離手段(例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等)により、反応混合物から単離、精製することができる。また、上記方法AまたはBで得られた化合物(II)またはその塩はそのあらゆる異性体を包含するため、化合物(II)またはその塩を光学分割に付すか、あるいは化合物(VI)またはその塩を不斉酸化することにより光学的に純粋な化合物(II)またはその塩を得ることができる。

光学分割の方法としては、自体公知の方法が挙げられ、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。不斉酸化は、自体公知の方法、例えば、WO96/02535に記載の方法等を用いてもよい。

「分別再結晶法」としては、ラセミ体と光学活性な化合物〔例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシン等〕とで塩を形成させ、これを分別再結晶法等によって

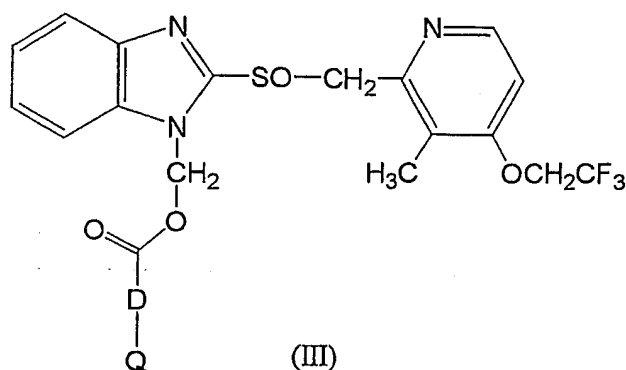
分離し、所望により中和工程に付し、フリーの光学異性体を得る方法が挙げられる。

「キラルカラム法」としては、ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）に付す方法が挙げられる。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（トーソー社製）またはダイセル社製CHIRALシリーズ等のキラルカラムにラセミ体を添加し、水、緩衝液（例えば、リン酸緩衝液等）、有機溶媒（例えば、ヘキサン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン、トリエチルアミン等）、またはこれらの混合溶媒で展開して光学異性体を分離する方法が挙げられる。例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジーエルサイセンス社製）等のキラルカラムを使用して分離する方法が挙げられる。

「ジアステレオマー法」としては、ラセミ体と光学活性な試薬を反応させてジアステレオマーの混合物を得、次いで通常の方法（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）により一方のジアステレオマーを得た後、化学反応（例えば、酸加水分解反応、塩基性加水分解反応、加水素分解反応等）に付して光学活性な試薬部位を切り離し、目的とする光学異性体を得る方法が挙げられる。該

「光学活性な試薬」としては、例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等の光学活性な有機酸；(1R-エンド)-2-(クロロメトキシ)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン等の光学活性なアルコキシメチルハライド等が挙げられる。

また、下記一般式（III）：



で表わされるベンズイミダゾール化合物またはその塩も上記プロドラッグの具体例として挙げられる。

上記式 (I I I) において、Dは酸素原子又は結合手を、Qは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。

Qで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、脂肪族または芳香族の炭化水素基を包含し、ここでいう脂肪族炭化水素基とは、飽和または不飽和の、直鎖状、分岐鎖状または環状の炭化水素基を意味する。炭化水素基としては、炭素数が1～14である炭化水素基が好ましく、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基が挙げられ、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基が好ましく、中でも C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基がより好ましい。

上記「アルキル基」とは、直鎖状または分岐鎖状のアルキル基であり、好ましくは炭素数1～6のアルキル基（「 C_{1-6} アルキル基」）であり、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル等が挙げられ、炭素数1～4のアルキル基がより好ましい。Qにおいては、中でもメチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチルが好ましく、特に*tert*-ブチルが好ましい。

上記「 C_{2-6} アルケニル基」とは、直鎖状または分岐鎖状の炭素数2～6のア

ルケニル基であり、例えば、ビニル、*n*-プロペニル、イソプロペニル、*n*-ブ
テニル、イソブテニル、*sec*-ブテニル、*tert*-ブテニル、*n*-ペンテニル、イ
ソペンテニル、ネオペンテニル、1-メチルプロペニル、*n*-ヘキセニル、イソ
ヘキセニル、1,1-ジメチルブテニル、2,2-ジメチルブテニル、3,3-ジ
メチルブテニル、3,3-ジメチルプロペニル、2-エチルブテニル等が挙げられ、炭素数2~4のアルケニル基が好ましく、中でもビニル、*n*-プロペニル、
イソプロペニルが好ましい。

上記「 C_{2-6} アルキニル基」とは、直鎖状または分岐鎖状の炭素数2~6のアル
キニル基であり、例えば、エチニル、*n*-プロピニル（1-プロピニル）、イ
ソプロピニル（2-プロピニル）、*n*-ブチニル、イソブチニル、*sec*-ブチ
ニル、*tert*-ブチニル、*n*-ペンチニル、イソペンチニル、ネオペンチニル、1-
メチルプロピニル、*n*-ヘキシニル、イソヘキシニル、1,1-ジメチルブチ
ニル、2,2-ジメチルブチニル、3,3-ジメチルブチニル、3,3-ジメチルプ
ロピニル、2-エチルブチニル等が挙げられ、炭素数2~3のアルキニル基が好
ましく、中でもエチニル、1-プロピニル、2-プロピニルが好ましい。

上記「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、直鎖状または分岐鎖状の、炭素数3~
8のシクロアルキル基であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロ
ペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられ、炭
素数5~7のシクロアルキル基が好ましく、中でもシクロペンチル、シクロヘキ
シル、シクロヘプチルが好ましく、特にシクロヘキシルが好ましい。

上記「アリール基」とは、単環式または縮合多環式の芳香族炭化水素基であり、
好ましくは炭素数6~14の芳香族炭化水素基（「 C_{6-14} アリール基」）であり、
例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル
が挙げられ、炭素数6~10の芳香族炭化水素基が好ましく、Qにおいては、中
でもフェニルが特に好ましい。

上記「炭化水素基」は、置換されていてもよく、置換基の例としては、例えば、
 C_{6-14} アリール基、水酸基、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6}
アルコキシ基、 C_{7-12} アラルキルオキシ基、 C_{1-5} アルコキシカルボニル基、
ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基で置換され

ていてもよいアミノ基などが挙げられる。

「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば、アリール基、水酸基、ハロゲン、1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ基、 C_{7-12} アラルキルオキシ基、 C_{1-5} アルコキシカルボニル基等が
5 挙げられる。該置換基の数は1～5個、好ましくは1～3個である。

「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、ハロゲン、1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル基、アリール基、水酸基、1～5個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ基、 C_{7-12} アラルキルオキシ基、 C_{1-5} アルコキシカルボニル基等が挙げられる。該置換基の
10 数は1～5個、好ましくは1～3個である。

上記「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{2-6} アルケニル基」および「 C_{2-6} アルキニル基」は、置換されていてもよく、置換基の例としては、(i) C_{6-14} アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(v) C_{7-12} アラルキルオキシ基、(vi) C_{1-5} アルコキシカルボニル基、
15 (vii)アシルアミノ基、(viii) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基などが挙げられ、中でも(i)～(vii)が好ましい。該置換基の数は1～5個、好ましくは1～3個である。

上記「 C_{3-8} シクロアルキル基」および「 C_{6-14} アリール基」は、置換されていてもよく、置換基の例としては、(i) C_{6-14} アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハ
20 ロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(v) C_{7-12} アラルキルオキシ基、(vi) C_{1-5} アルコキシカルボニル基、(vii)ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(viii) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基などが挙げられ、中でも(i)～(vii)が好ましい。該置換基の数は1～5個、好ましくは1～3個である。

式(I I I)においてQは、(i) C_{6-14} アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(v) C_{7-12} アラルキルオキシ基、(vi) C_{1-5} アルコキシカルボニル基および(vii)アシルアミノ基
25 からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基又は C_{2-6} アルキニル基であるか、あるいは

(i) C_{6-14} アリール基、(ii) 水酸基、(iii) ハロゲン、(iv) ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(v) C_{7-12} アラルキルオキシ基、(vi) C_{1-5} アルコキシカルボニル基および(vii) ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{6-14} アリール基であるのが好ましく、

(1) (i) C_{6-14} アリール基、(ii) 水酸基、(iii) ハロゲン、(iv) 1～5個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(v) C_{7-12} アラルキルオキシ基および(vi) C_{1-5} アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる 1～5個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、または (2) (i) ハロゲン、(ii) 1～5個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(iii) C_{6-14} アリール基、(iv) 水酸基、(v) 1～5個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(vi) C_{7-12} アラルキルオキシ基および(vii) C_{1-5} アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる 1～5個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基であるのがより好ましく、

(i) C_{6-14} アリール基、(ii) 水酸基、(iii) ハロゲン、(iv) ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(v) C_{7-12} アラルキルオキシ基、(vi) C_{1-5} アルコキシカルボニル基および (vii) アシルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるか、あるいは

(i) C_{6-14} アリール基、(ii) 水酸基、(iii) ハロゲン、(iv) ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(v) C_{7-12} アラルキルオキシ基、(vi) C_{1-5} アルコキシカルボニル基および(vii) ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{6-14} アリール基であるのが更に好ましく、

中でも、Qが C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{6-14} アリール基であるのが好ましく、Qがフェニル基であるか、またはメチルもしくはtert-ブチル基であるのが特に好ましい。

化合物 (I I I) は分子中の酸性基と無機塩基または有機塩基等とが薬理的に許容され得る塩基塩を形成することができ、また分子中の塩基性基と無機酸または有機酸等とが薬理的に許容され得る酸付加塩を形成することができる。

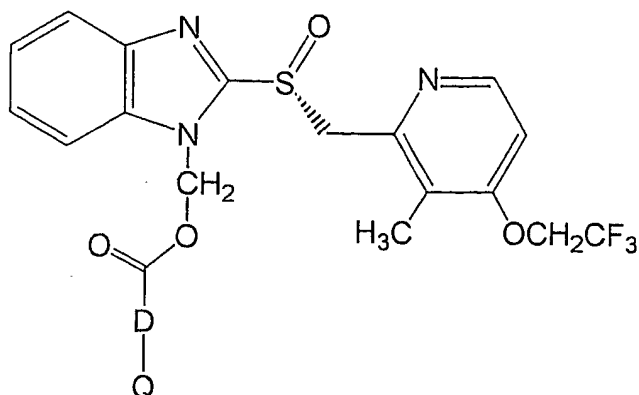
本発明の化合物（I I I）の好適な態様の1つとして、Dが結合手であり、かつQが置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基である化合物が挙げられる。

5 化合物（I I I）の無機塩基塩としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム等）、アンモニア等との塩等が、また化合物（I I I）の有機塩基塩としては、例えば、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、2-フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピリジン、コリジン等との塩等が挙げられる。

10 化合物（I I I）の酸付加塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）等を挙げられる。

15 本発明の化合物（I I I）としては、水和物を包含している。該「水和物」としては、0.5水和物～5.0水和物が挙げられる。このうち、0.5水和物、1.0水和物、1.5水和物、2.0水和物が好ましい。

本発明の化合物（I I I）としては、ラセミ体および光学的に活性な化合物を包含している。光学的に活性な化合物としては、一方のエナンチオマーが90%
20 以上のエナンチオマー過剰（e. e.）のものが好ましく、より好ましくは99%以上エナンチオマー過剰のものが挙げられる。光学活性体としては、一般式：



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表わされる（R）体が好ましい。

化合物（I I I）は、自体公知の方法により製造でき、例えば、特開 2 0 0 2 - 1 8 7 8 9 0 号、WO 0 2 / 3 0 9 2 0 等に記載の方法またはこれらに準じた方法により製造される。なお、光学活性な化合物（I I I）は、光学分割法（分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法、微生物または酵素を用いる方法など）不斉酸化などの方法で得ることができる。その他のベンズイミダゾール系化合物誘導体の P P I として、W003/27098 に記載の化合物も本願発明に適用できる。

本発明の好ましい医薬組成物として、本発明の顆粒、細粒または錠剤を含有するカプセルや顆粒または細粒を含有する錠剤が挙げられる。このような最終形態の組成物としては、放出特性や条件の異なる 2 種以上の本発明の顆粒、細粒または錠剤を組み合わせる含有する組成物であってもよい。例えば、ランソプラゾールまたはその光学活性体（R 体など）等の式（I）で表されるベンズイミダゾール系 P P I や式（I I）および（I I I）で表されるプロドラッグタイプのイミダゾール系 P P I を含有するカプセル剤の場合、それぞれ放出特性や条件の異なる放出制御膜を用いて、放出の仕方の異なる 2 種類以上の錠剤、顆粒或いは細粒（例えば、比較的早く放出する顆粒とより遅延して活性成分が放出されるタイプの 2 種類の顆粒等）を組み合わせる充填してもよい。より具体的には、通常の腸溶コーティングを施した錠剤、顆粒乃至細粒と放出制御コーティングを施した錠剤、顆粒乃至細粒を含むカプセル等がより好ましい態様として挙げられる。また、各顆粒や細粒、錠剤中にこのような 2 種類の放出制御膜を 2 層以上重ねてもよい。

放出制御被膜を有する錠剤、顆粒あるいは細粒と消化管滞留性ゲル形成性ポリマーに加え、上記したような活性成分を含有する核粒子上に必要により中間被膜を施し、その上に通常の腸溶コーティングだけを施した顆粒（従って、本発明による上記の放出が制御された顆粒や細粒の中で、活性成分の放出が比較的速い顆粒）も合わせて含む製剤（好ましくはカプセル剤）にすることにより、または上記放出制御被膜を有する錠剤、顆粒あるいは細粒と消化管滞留性ゲル形成性ポリマーを含むカプセル剤と通常の腸溶コーティングを施した顆粒のみを含む製剤とを併用投与することにより、より早い段階から血中濃度が上がって薬効を奏し始め、その後放出制御された顆粒の薬効の発現により薬効が持続する製剤が可能になる。このような組み合わせ製剤や組み合わせ投与の場合、好ましくはより早い段階から血中濃度が上がって薬効を奏し始めて最初の極大血中濃度に達し、その後より放出制御された顆粒の活性成分の放出により2回目の極大血中濃度に達するような2回ピークが発現するような製剤にすることができる。尚、上記持続性カプセル剤等の持続性製剤と、通常の比較的早く活性成分が放出されるタイプのカプセル剤とは同時にまたは時間をおいて投与してもよい。このような併用投与によっても活性成分の高い血中濃度が長時間に亘って維持することができる。

また、ゲル形成性ポリマーとしては、水と接触することにより急速に高粘度のゲルを形成し、消化管内での滞留性を延長するポリマーであればよい。このようなゲル形成性ポリマーとしては、25℃における5%水溶液の粘度が約3000mPa・s以上のポリマーであるものが好ましい。また、通常ゲル形成性ポリマーが、分子量400000-10000000程度のポリマーが一般に好ましい。このようなゲル形成性ポリマーは粉末状、顆粒状ないしは細粒状のものが製剤化するうえで好適である。このようなゲル形成性ポリマーとしては、ポリエチレンオキサイド（PEO、例えばPolyox WSR-303 分子量7000000、Polyox WSR Coagulant 分子量5000000、Polyox WSR 301 分子量4000000、Polyox WSR N-60K 分子量2000000、Polyox WSR 205 分子量600000 ; Dow Chemical社製）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC、Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000、信越化学(株)製）、カルボキシメチルセルロース（CMC-Na、Sanlose F-1000MC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC、例えばHPC-H、日本曹達(株)製）、ヒドロキ

シエチルセルロース (HEC)、カルボキシビニルポリマー (ハイビスワコー
(R)103、104、105、和光純薬(株)製；カーボポール 943、Goodrich社製)、キト
サン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなどが挙げられる。これらは単独または
少なくとも2種以上の粉末を適当な比率で混合して用いてもよい。とりわけPEO、
5 HPMC、HPC、CMC-Na、カルボキシビニルポリマーなどがゲル形成性ポリマーとし
て好ましく用いられる。

本発明の製剤のうち、活性成分としてランソプラゾールやその光学活性体のよ
うな一般式 (I) で表されるベンズイミダゾール系 P P I 化合物やプロドラッグ
タイプのイミダゾール系化合物誘導体の P P I (とりわけ上記一般式 (I I) お
よび (I I I) で表わされる化合物やその光学活性体) を含有する製剤は、生体
10 内で、優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクテ
ラ・ピロリ作用等を有し、また、毒性は低いので、医薬として有用である。特に、
上記一般式 (I I) で表わされるイミダゾール系化合物は、酸に安定なので、経
口投与する際に腸溶製剤にする必要がなく、腸溶製剤化の費用を削減し、また、
15 製剤が小さくなることにより嚥下力の弱い病人、特に老人や小人に服用しやす
くなる。しかも、腸溶製剤よりも吸収が速いので胃酸分泌抑制作用が速く発現し、
また生体内で徐々に元の化合物に変換されるので持続性があり、抗潰瘍剤等とし
て有用である。本発明の化合物 (I) またはその塩等の P P I 化合物は、毒性が
20 低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と
ともに混合した医薬組成物、例えば、錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を
含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤 (ソフトカプセルを含む)、口腔内崩壊錠、
液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤等の製剤として、経口的または非経口的
(例、局所、直腸、静脈投与等) に安全に投与することができる。

本発明の錠剤、顆粒および細粒は、哺乳動物 (例えば、ヒト、サル、ヒツジ、
25 ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなど) において、消化性潰瘍 (例え
ば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍等)、ゾリンジャー・エリソン

(Zollinger-Ellison) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道
逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、
NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌 (インターロイキン-1 の遺伝子多形に

よるインターロイキン-1 β の産生促進に伴う胃癌を含む)、胃MAL Tリンパ腫等の治療および予防、ヘリコバクター・ピロリ除菌、消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍および出血性胃炎による上部消化管出血の抑制、侵襲ストレス(手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス)による上部消化管出血の抑制、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍の治療および予防;手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍の治療および予防などを目的として経口投与できる。ヘリコバクター・ピロリ除菌等のためには、本発明の顆粒やカプセル剤と他の活性成分(例えば、1ないし3種の活性成分)と併用してもよい。

「他の活性成分」としては、例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質、イミダゾール系化合物、キノロン系化合物等の抗菌剤やビスマス塩が挙げられる。とりわけ、本発明の顆粒やカプセル剤と抗菌剤と組み合わせてなる医薬が好ましい。このうち、抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質、イミダゾール系化合物などの抗菌剤との併用が好ましい。「抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質」としては、例えば、ペニシリン系抗生物質(例えば、アモキシシリン、ベンジルペニシリン、ピペラシリン、メシリナムなど)、セフェム系抗生物質(例えば、セフィキシム、セファクロルなど)、マクロライド系抗生物質(例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシンなどのエリスロマイシン系抗生物質)、テトラサイクリン系抗生物質(例えば、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ストレプトマイシンなど)、アミノグリコシド系抗生物質(例えば、ゲンタマイシン、アミカシンなど)、イミペネムなどが挙げられる。中でもペニシリン系抗生物質、マクロライド系抗生物質などが好ましい。

「イミダゾール系化合物」としては、例えば、メトロニダゾール、ミコナゾールなどが挙げられる。「ビスマス塩」としては、例えば、ビスマス酢酸塩、ビスマスクエン酸塩などが挙げられる。「キノロン系化合物」の抗菌剤も好ましく、例えば、オフロキサシン、シプロキサシンなどが挙げられる。とりわけ、ヘリコバクター・ピロリ除菌のためには、本発明の顆粒やカプセル剤と、ペニシリン系抗生物質(例えば、アモキシシリン等)および/またはエリスロマイシン系抗生物質(例えば、クラリスロマイシン等)とを併用して用いるのが好ましい。

尚、例えば、ランソプラゾールの場合、従来結晶形のランソプラゾール 1.5 mg 含有カプセル剤は 3 号カプセルに、また 30 mg 含有カプセル剤は 1 号カプセルに充填されることが多かったが、中間被覆層を設けたり塩基性無機塩安定化剤を配合したり、さらには顆粒の粒度調整をすることにより予想外に高濃度に活性成分を含む顆粒にすることにより主薬や製剤の安定性をそこなうことなく主薬以外の成分の量を低減できるので、1.5 mg 含有カプセル剤は 4 号乃至 5 号カプセルに、また 30 mg 含有カプセル剤は 3 号乃至 5 号カプセルにそれぞれ小型化することもできる。

さらに 60 mg 含有するカプセル剤においても、1 号乃至 3 号カプセルの使用が可能である。

また、ランソプラゾールの光学活性体の場合も、30 mg、40 mg および 60 mg 含有するカプセル剤用に、それぞれ、3 号乃至 5 号カプセル、2 号乃至 4 号カプセルおよび 1 号乃至 3 号カプセルを用いることができる。

たとえば、ランソプラゾールまたはランソプラゾール R 体を 60 mg 含有するカプセル剤は、高濃度に活性成分を含有し小型化されたカプセル剤は、飲み易いため、とりわけ Zollinger-Ellison 症候群を含む酸過剰分泌症状の治療に好適である。

1 日の投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、投与の時期、間隔、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、例えば、抗潰瘍剤として、成人 (60 kg) に対し、経口的に投与する場合、有効成分として約 0.5~1500 mg/日、好ましくは約 5~150 mg/日である。これらベンズイミダゾール系またはイミダゾール系化合物含有製剤は、1 日 1 回または 2~3 回に分けて投与してもよい。

尚、本発明の固形製剤を保管時や輸送時等の安定性を向上させるために、包装形態においても安定化を施してもよい。例えば、水分や酸素透過を抑制した包装、ガス置換包装（すなわち、酸素以外の気体で置換する包装）、真空包装および脱酸素剤封入包装等の包装形態を用いるなどにより、本発明のベンズイミダゾール系またはイミダゾール系化合物を含有するカプセル製剤の安定化の向上を図ることができる。このような包装形態にすることにより、固形製剤が直接接触する酸

素量を低減することにより安定化が向上する。脱酸素剤を封入する場合は、酸素が透過する材料で医薬固形製剤を包装したのち、その包装品とともに新たな包装を施すことでもよい。

5 実施例

以下、合成例、参考例、実施例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

以下の製剤実施例で用いられるトウモロコシデンプン（コーンスターチ）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）、（滅菌）タルク、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール6000、酸化チタンとしては、第十四
10 改正日本薬局方適合品を用いた。

以下の参考合成例、合成例において、室温は、約15～30℃を意味する。

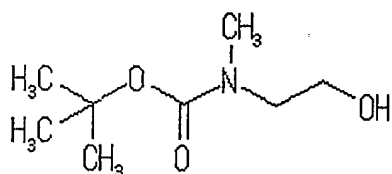
¹H-NMRは、Varian Gemini-200またはMercury-300を用いて測定し、CDCl₃、DMSO-d₆、CD₃ODを溶媒として用い、内部標準のテトラメチルシランからのケミカルシフトδ（ppm）を示した。
15

その他の本明細書中の記号は以下の意味を示す。

s : シングレット
d : ダブレット
20 t : トリプレット
q : カルテット
m : マルチプレット
br : ブロード
bs : ブロードシングレット
25 bm : ブロードマルチプレット
J : 結合定数

参考合成例 1

2-ヒドロキシエチル（メチル）カルバミン酸tert-ブチル

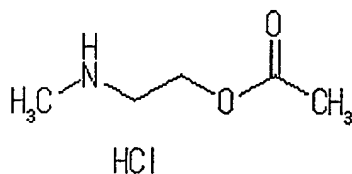


2-(メチルアミノ)エタノール(30.04g)と酢酸エチル(90mL)の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル(87.30g)と酢酸エチル(10mL)の混合物を滴下した。室温で2時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル(150mL)に溶解し、水(100mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物(66.19g)を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDC1₃): 1.47(9H, s), 2.92(3H, s), 3.40(2H, t, J=5.1Hz), 3.72-3.80(2H, m).

参考合成例2

2-(メチルアミノ)エチル アセテート塩酸塩



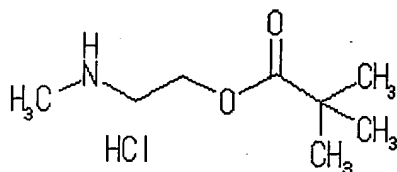
2-(メチルアミノ)エタノール(1.50g)と酢酸エチル(20mL)の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル(4.37g)を添加した。氷冷下、1.5時間攪拌後、無水酢酸(2.08mL)、ピリジン(1.78mL)、4-ジメチルアミノピリジン(0.12g)を添加した。室温で2時間攪拌後、反応液に酢酸エチル(50mL)を加え、水(50mL)、5%クエン酸水溶液(50mL)、飽和食塩水(50mL)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(20mL)を加え、室温で2時間攪拌した。ジエチルエーテル(10mL)を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物(2.93g)を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.07(3H, s), 2.53(3H, s), 3.12-3.17(2H, m), 4.24-4.30(2H, m), 9.

29 (2H, br).

参考合成例 3

2-(メチルアミノ)エチル トリメチルアセテート塩酸塩



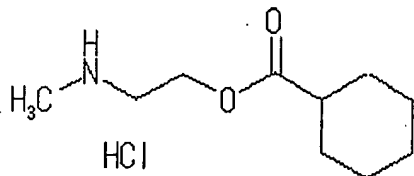
参考合成例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (15 mL) の混合物にトリエチルアミン (1.67 mL) を添加した後、トリメチルアセチルクロリド (1.35 mL) と酢酸エチル (5 mL) の混合物を滴下した。室温で 2 時間攪拌後、ピリジン (1.62 mL) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL)、5%クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、ジエチルエーテル (10 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (1.65 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.18 (9H, s), 2.56 (3H, s), 3.17 (2H, t, $J=10.5\text{ Hz}$), 4.22-4.28 (2H, m), 9.19 (2H, br).

20

参考合成例 4

2-(メチルアミノ)エチル シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩



参考合成例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物にピリジン (0.97 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加した後、シクロヘキ

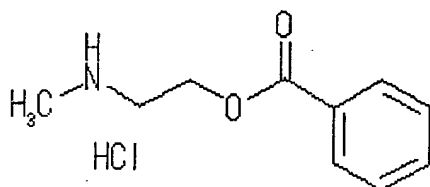
25

サンカルボニルクロリド(1.60 mL)を滴下した。室温で2時間攪拌後、ピリジン(0.65 mL)、シクロヘキサンカルボニルクロリド(0.58 mL)を追加し、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチル(50 mL)を加え、水(50 mL)、5%クエン酸水溶液(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、
 5 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 mL)を添加した。室温で2時間攪拌後、ジエチルエーテル(10 mL)を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物(1.88 g)を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.10-1.45 (5H, m), 1.54-1.73 (3H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.29-2.42 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.12-3.18 (2H, m), 4.23-4.29 (2H, m), 9.23 (2H, br).

参考合成例5

15 2-(メチルアミノ)エチル ベンゾエート塩酸塩



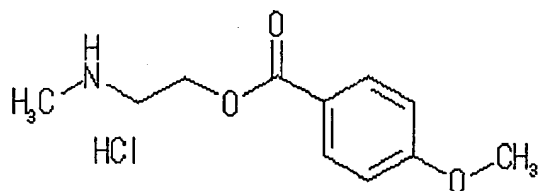
2-(メチルアミノ)エタノール(30.04 g)と酢酸エチル(90 mL)の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル(87.30 g)と酢酸エチル(10 mL)の混合物を滴下した。室温で1時間攪拌後、塩化ベンゾイル(61.8 g)、ピリジン(38.8 mL)を氷冷下添加した。室温で1時間攪拌後、固体を濾去した。固体を酢酸エチル(100 mL)で洗浄し、濾液と洗浄液を合わせ、水(100 mL)、飽和食塩水(100 mL)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル(100 mL)に溶解し、
 20 4N塩化水素-酢酸エチル溶液(200 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。ジエチルエーテル(100 mL)を添加後、固体を濾取した。酢酸エチル(100 mL)で2回洗浄した後、減圧下60℃で乾燥し、標題化合物(57.4 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.62 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.53 (2H, t, $J=9.9\text{ Hz}$), 7.51–7.57 (2H, m), 7.68 (1H, m), 8.11 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.26 (2H, bs).

5

参考合成例 6

2-(メチルアミノ)エチル 4-メトキシベンゾエート塩酸塩



参考合成例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (10 mL) の混合物に 4-メトキシベンゾイルクロリド (1.88 g)、ピリジン (0.97 mL) を添加した。室温で 14 時間攪拌後、4-メトキシベンゾイルクロリド (0.70 g)、ピリジン (0.97 mL) を追加し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (80 mL) を加え、水 (20 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で 1 時間攪拌後、ジエチルエーテル (20 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。酢酸エチル (15 mL) で 2 回洗浄した後、減圧下 60°C で乾燥し、標題化合物 (1.99 g) を白色固体として得た。

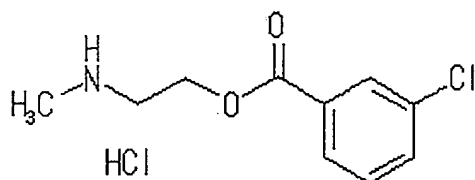
20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.62 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.48 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.06 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 9.04 (2H, bs).

参考合成例 7

25

2-(メチルアミノ)エチル 3-クロロベンゾエート塩酸塩

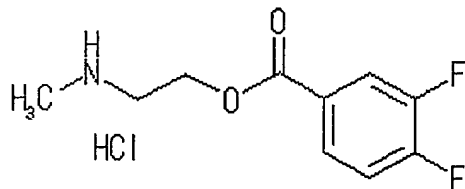


参考合成例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (10 mL) の混合物に 3-クロロベンゾイルクロリド (1.92 g)、ピリジン (0.97 mL) を添加した。室温で 1 時間攪拌後、60℃で 6 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (80 mL) を加え、水 (20 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で 22 時間攪拌後、ジエチルエーテル (15 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。酢酸エチル (15 mL) で 2 回洗浄した後、減圧下 60℃で乾燥し、標題化合物 (2.01 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.63 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.53 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, s), 9.07 (2H, bs).

参考合成例 8

2-(メチルアミノ)エチル 3,4-ジフルオロベンゾエート塩酸塩



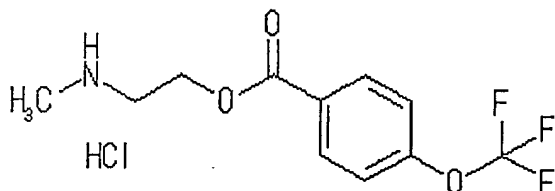
参考合成例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (10 mL) の混合物に 3,4-ジフルオロベンゾイルクロリド (1.77 g)、ピリジン (0.97 mL) を添加した。室温で 3 日間攪拌後、反応液に酢酸エチル (80 mL) を加え、水 (20 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶

液 (10 mL) を添加した。室温で4時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (15 mL) で洗浄後、減圧下60℃で乾燥し、標題化合物 (2.05 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.62 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.53 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 7.64 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.25 (1H, m), 9.25 (2H, bs) .

参考合成例9

2-(メチルアミノ)エチル 4-トリフルオロメトキシベンゾエート塩酸塩

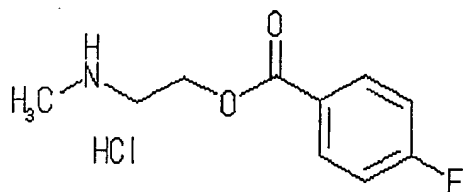


参考合成例1で得られた2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(1.30 g)と酢酸エチル(10 mL)の混合物に4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド(1.83 g)、ピリジン(0.72 mL)を添加した。60℃で25時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(60 mL)を加え、水(30 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)、水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 mL)を添加した。室温で14.5時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル(15 mL)で2回洗浄した後、減圧下60℃で乾燥し、標題化合物(1.83 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.63 (3H, s), 3.31 (2H, m), 4.54 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.24 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 9.02 (2H, bs) .

参考合成例10

2-(メチルアミノ)エチル 4-フルオロベンゾエート塩酸塩

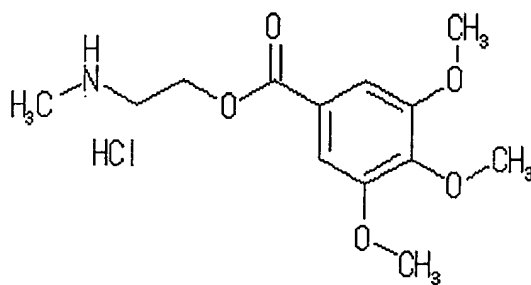


参考合成例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (10 mL) の混合物に 4-フルオロベンゾイルクロリド (1.74 g)、ピリジン (0.97 mL) を添加した。室温で 6.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (80 mL) を加え、水 (30 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL)、水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で 1 時間攪拌後、析出している固体を濾取した。酢酸エチル (15 mL) で 2 回洗浄した後、減圧下 60°C で乾燥し、標題化合物 (1.89 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.62 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.52 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.34–7.44 (2H, m), 8.16–8.24 (2H, m), 9.18 (2H, bs).

参考合成例 11

2-(メチルアミノ)エチル 3,4,5-トリメトキシベンゾエート塩酸塩



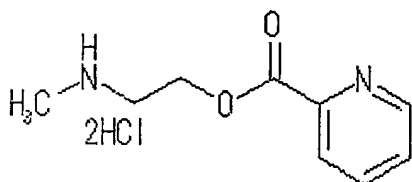
参考合成例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (10 mL) の混合物に 3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド (2.54 g)、ピリジン (0.97 mL) を添加した。60°C で 14 時間攪拌後、3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド (1.30 g)、ピリジン (0.97 mL)、酢酸エチル (10 mL) を追加し、60°C で 24 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液に酢酸エチル (50 mL)、

水 (30 mL) を添加した。分液後、酢酸エチル層を 1 N 塩酸 (30 mL)、水 (30 mL)、硫酸銅 (I I) 水溶液 (30 mL)、水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1 で溶出) で精製した。精製物に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で 4 時間攪拌後、減圧濃縮した。トルエン (10 mL) を加え、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに懸濁させ、固体を濾取した。酢酸エチル (15 mL) で洗浄した後、減圧下乾燥し、標題化合物 (1.79 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.61 (3H, s), 3.28-3.35 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.87 (6H, s), 4.48-4.54 (2H, m), 7.40 (2H, s), 9.43 (2H, br).

参考合成例 12

2-(メチルアミノ)エチル 2-ピリジンカルボキシレート二塩酸塩



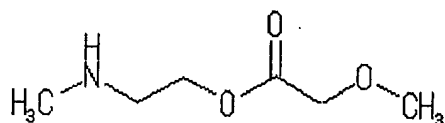
参考合成例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (1.75 g)、2-ピリジンカルボニルクロリド塩酸塩 (2.67 g)、ピリジン (1.21 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.122 g) のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) に、氷冷下、トリエチルアミン (2.09 mL) を滴下し、室温で 6 時間攪拌した。反応液に水 (200 mL) を加え酢酸エチル (150 mL) で抽出した。有機層を 5% 硫酸銅 (I I) 水溶液 (100 mL)、水 (100 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残留物を酢酸エチル (50 mL)、エタノール (100 mL) に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (15 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出している固体を濾取し、酢酸エチル (100 mL) で 2 回洗浄した後、減圧下 60°C で乾燥し、標題化合物 (1.

0.8 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.62 (3H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.35 (2H, m), 4.63 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 5.26 (1H, bs), 7.77–7.84 (1H, m), 8.14–8.18 (1H, m), 8.36–8.40 (1H, m), 8.70–8.90 (1H, m), 9.48 (2H, br).

参考合成例 13

2-(メチルアミノ)エチル メトキシアセテート

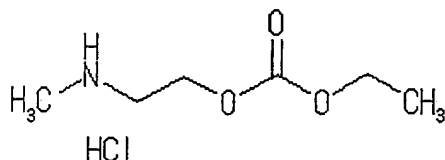


参考合成例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (10 mL) の混合物にメトキシアセチルクロリド (1.20 g)、ピリジン (0.97 mL) を添加した。室温で 3 時間攪拌後、反応液に酢酸エチル (70 mL) を加え、水 (20 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で 1 時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物に水 (60 mL) とジエチルエーテル (30 mL) を加え、攪拌した後、水層を分取した。水層を炭酸水素ナトリウムで塩基性にした後、酢酸エチル (40 mL) で 2 回抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物 (1.00 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.40 (1H, bs), 3.06 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.75–3.82 (2H, m), 4.13 (2H, s).

参考合成例 14

エチル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩

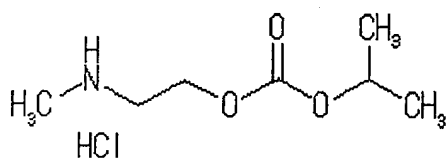


参考合成例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物にピリジン (0.97 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加した後、クロロ炭酸エチル (1.25 mL) を滴下した。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL)、5%クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、ジエチルエーテル (10 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (1.66 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.54 (3H, s), 3.16–3.22 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.32–4.37 (2H, m), 9.25 (2H, br).

参考合成例 15

イソプロピル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩



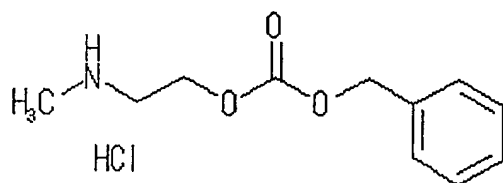
参考合成例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (3.50 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物に氷冷下、クロロ炭酸イソプロピル (1.35 g)、ピリジン (1.94 mL) を添加した。氷冷下、3.5 時間攪拌後、クロロ炭酸イソプロピル (1.84 g) を追加し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (120 mL) を加え、水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、析出している固体を濾取した。酢酸エチル (15 mL) で洗浄した

後、減圧下 60℃で乾燥し、標題化合物 (1.38 g) を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.25 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.56 (3H, s), 3.20 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.32 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.80 (1H, m), 8.95 (2H, bs).

5

参考合成例 16

ベンジル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩



参考合成例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物にピリジン (0.97 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加した後、クロロ炭酸ベンジル (1.57 mL) を滴下した。室温で 2 時間攪拌後、ピリジン (0.65 mL)、クロロ炭酸ベンジル (1.28 mL) を追加した。室温で 5 日間攪拌後、氷冷下、ピリジン (0.81 mL) を追加し、さらにクロロ炭酸ベンジル (1.43 mL) の酢酸エチル溶液 (5 mL) をゆっくり滴下した。室温で 2 時間攪拌後、酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL)、5% クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、ジエチルエーテル (10 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (1.99 g) を白色固体として得た。

20

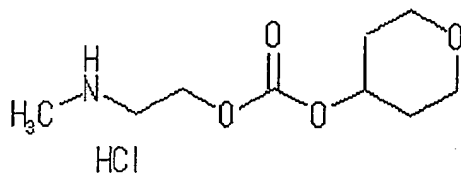
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.55 (3H, s), 3.21 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.37 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.18 (2H, s), 7.30-7.50 (5H, m), 9.07 (2H, br).

25

参考合成例 17

2-(メチルアミノ)エチル テトラヒドロピラン-4-イル カーボネート

鹽酸鹽

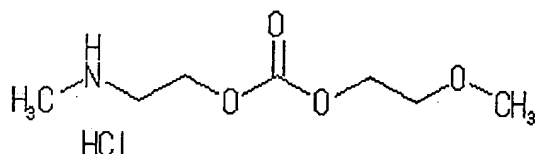


炭酸ビス（トリクロロメチル）（2.97 g）のテトラヒドロフラン溶液（40 mL）に氷冷下、ピリジン（2.43 mL）のテトラヒドロフラン溶液（10 mL）を滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、テトラヒドロピラン-4-オール（1.91 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）をゆっくり滴下した。室温で2時間攪拌後、減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル（50 mL）と水（50 mL）を加えた。酢酸エチル層を分取し、0.2 N塩酸（20 mL）、飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して、クロロ炭酸テトラヒドロピラン-4-イル（1.53 g）を得た。参考合成例1で得られた2-ヒドロキシエチル（メチル）カルバミン酸tert-ブチル（1.40 g）とテトラヒドロフラン（20 mL）の混合物にピリジン（0.78 mL）を添加した後、上記で得られたクロロ炭酸テトラヒドロピラン-4-イル（1.53 g）のテトラヒドロフラン溶液（10 mL）を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。5%クエン酸水溶液（50 mL）、飽和食塩水（50 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=4：1、続いて3：2で溶出）で精製した。得られた無色油状物（2.03 g）をジエチルエーテル（2 mL）に溶解し、4 N塩化水素-酢酸エチル溶液（5 mL）を添加した。室温で30分間攪拌後、ジエチルエーテル（10 mL）を添加して、終夜攪拌した。析出している固体を濾取し、減圧下乾燥して、標題化合物（1.20 g）を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.50–1.65 (2H, m), 1.87–1.98 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.20 (2H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 3.74–3.83 (2H, m), 4.36 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.72–4.83 (1H, m), 9.32 (2H, br).

参考合成例 18

2-メトキシエチル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩



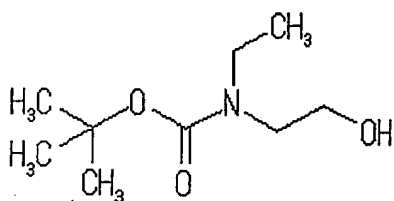
参考合成例1で得られた2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(1.75g)と酢酸エチル(20mL)の混合物にピリジン(1.62mL)を添加した後、クロロ炭酸2-メトキシエチル(2.77g)の酢酸エチル溶液(5mL)をゆっくり滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。5%クエン酸水溶液(50mL)、飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をジエチルエーテル(2mL)に溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液(5mL)を添加した。室温で30分間攪拌後、ジエチルエーテル(10mL)を添加して、終夜攪拌した。析出している固体を濾取し、減圧下乾燥して、標題化合物(1.56g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.54 (3H, s), 3.19 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.52-3.57 (2H, m), 4.20-4.25 (2H, m), 4.33-4.39 (2H, m), 9.26 (2H, br).

参考合成例 19

20

エチル(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸tert-ブチル



2-(エチルアミノ)エタノール(8.91g)と酢酸エチル(100mL)の混合物に氷冷下、二炭酸ジtert-ブチル(21.8g)を添加した。室温で3日間攪拌後、飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム

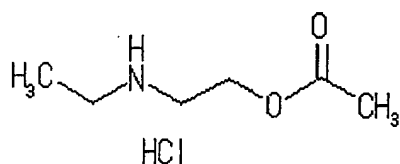
で乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物 (19.0 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.11 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 3.27 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.37 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 3.73 (2H, q, $J=5.2\text{ Hz}$).

5

参考合成例 20

2-(エチルアミノ)エチル アセテート塩酸塩



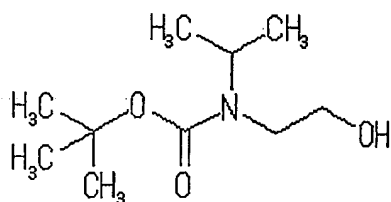
参考合成例 19 で得られたエチル (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.89 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物に無水酢酸 (1.04 mL)、ピリジン (0.89 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.061 g) を添加した。室温で 3 時間攪拌後、酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL)、5% クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチル (10 mL)、ジエチルエーテル (20 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (1.54 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.07 (3H, s), 2.95 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.15 (2H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 4.24-4.30 (2H, m), 9.17 (2H, br).

20

参考合成例 21

2-ヒドロキシエチル (イソプロピル) カルバミン酸 *tert*-ブチル

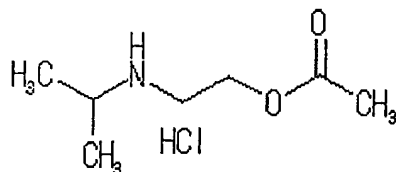


2-(イソプロピルアミノ)エタノール(10.0g)のテトラヒドロフラン溶液(30mL)に、二炭酸ジ-tert-ブチル(22.2g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水(100mL)を加え、酢酸エチル(200mL)で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水(100mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで、標題化合物(21.21g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.12 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.30 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 3.71 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 3.80-4.30 (1H, m).

参考合成例 22

2-(イソプロピルアミノ)エチル アセテート塩酸塩



15 参考合成例 21 で得られた 2-ヒドロキシエチル (イソプロピル) カルバミン酸 tert-ブチル (5.0g) のテトラヒドロフラン溶液 (15mL) にピリジン (6.0mL) と無水酢酸 (2.79mL) を加え室温で18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (100mL) で抽出した。酢酸エチル層を 5%クエン酸水溶液 (50mL)、飽和食塩水 (50mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた無色油状物を 4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (10mL) に溶解し、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥することで、標題化合物 (3.14g) を無色固体として得た。

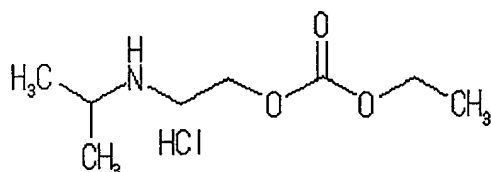
20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.25 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.

0.8 (3H, s), 3.10–3.40 (3H, m), 4.29 (2H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 9.11 (2H, br).

参考合成例 23

5 エチル 2-((イソプロピルアミノ)エチル)カーボネート塩酸塩

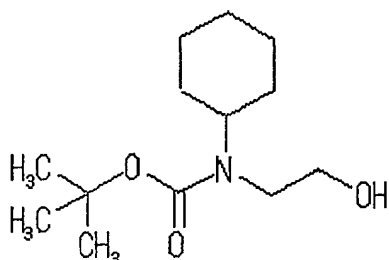


参考合成例 21 で得られた 2-ヒドロキシエチル (イソプロピル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (5.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (15 mL) にピリジン (6.0 mL) とクロロ炭酸エチル (2.81 mL) を加え室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を 5% クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた無色油状物を 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥することで、標題化合物 (3.34 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.20–1.30 (9H, m), 3.10–3.40 (3H, m), 4.17 (2H, q, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 4.37 (2H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 9.13 (2H, br).

20 参考合成例 24

シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル



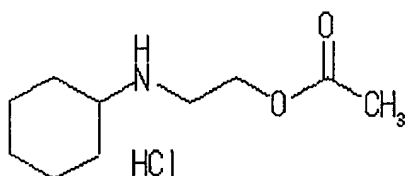
2-((シクロヘキシルアミノ)エタノール (14.3 g) のエタノール溶液

(200 mL) に、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (21.8 g) を滴下した。室温で2日間攪拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (200 mL) に溶解し、水 (100 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物 (24.2 g) を無色油状物として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.26–1.39 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.61–1.81 (6H, m), 3.30–3.40 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.66–3.90 (2H, br).

参考合成例 25

10 2-(シクロヘキシルアミノ)エチル アセテート塩酸塩



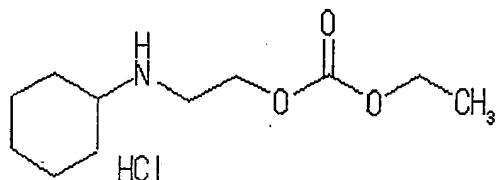
参考合成例 24 で得られたシクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (2.43 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に氷冷下、ピリジン (1.05 mL)、無水酢酸 (1.23 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.122 g) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL)、5%硫酸銅 (II) 水溶液 (100 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (15 mL) に溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (15 mL) を添加し、室温で3時間攪拌後、ジイソプロピルエーテル (20 mL) を加え、析出している固体を濾取することにより、標題化合物 (1.78 g) を白色固体として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.05–2.03 (10H, m), 2.07 (3H, s), 2.90–3.10 (1H, m), 3.17 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.29 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 9.19 (2H, br).

25

参考合成例 26

2-(シクロヘキシルアミノ)エチル エチル カーボネート塩酸塩



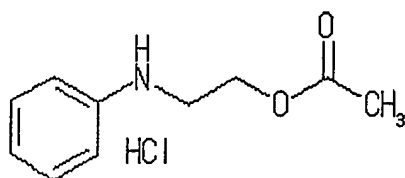
参考合成例 24 で得られたシクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (2.43 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に氷冷下、ピリジン (1.45 mL)、クロロ炭酸エチル (1.71 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.122 g) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL)、5% 硫酸銅 (II) 水溶液 (100 mL)、水 (100 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (15 mL) に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (15 mL) を添加した。室温で 3 時間攪拌後、ジイソプロピルエーテル (20 mL) を加え、析出している固体を濾取することにより、標題化合物 (2.12 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.01–2.08 (10H, m), 1.23 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.90–3.10 (1H, m), 3.21 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.39 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 9.27 (2H, br).

20

参考合成例 27

2-アニリノエチル アセテート塩酸塩



2-アニリノエタノール (137 g) のテトラヒドロフラン溶液 (700 mL) に氷冷下でピリジン (97.1 mL)、無水酢酸 (113.2 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (12.22 g) を加え、室温で 20 時間攪拌した。

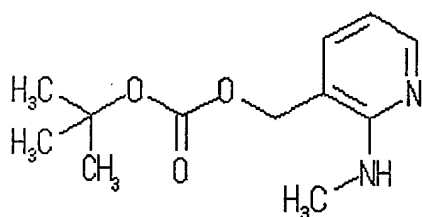
25

反応液に酢酸エチル（1 L）を加え、水（1 L）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 L）、5 %硫酸銅（II）水溶液（1 L）及び飽和食塩水（1 L）で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去した。得られた残留物の酢酸エチル（700 mL）溶液に氷冷下、4 N塩化水素－酢酸エチル溶液（250 mL）を加え、析出した固体を濾取することにより、標題化合物（156 g）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 2.11 (3H, s), 3.71–3.76 (2H, m), 4.32–4.37 (2H, m), 7.49–7.64 (5H, m).

10 参考合成例 28

tert-ブチル [2-(メチルアミノ)-3-ピリジル] メチル カーボネート

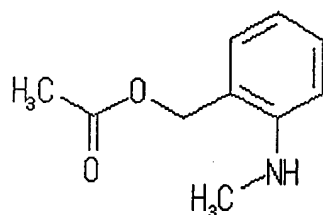


[2-(メチルアミノ)-3-ピリジル] メタノール (2 g : WO 01/32652に記載の方法で合成) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に二炭酸ジ-tert-ブチル (3.48 g) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.18 g) を加え、1時間還流した。反応液に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得た残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：5で溶出) で精製することにより、標題化合物 (1.51 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (9H, s), 3.02 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 4.99 (2H, s), 5.00 (1H, bs), 6.55 (1H, dd, $J=7.0, 5.0\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=7.0, 1.8\text{ Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J=5.0, 1.8\text{ Hz}$).

参考合成例 29

2- (メチルアミノ) ベンジル アセテート

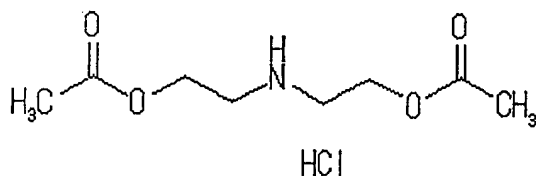


[2- (メチルアミノ) フェニル] メタノール (1.37 g : WO 01/32652に記載の方法で合成) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) にピリジン (1.05 mL)、無水酢酸 (1.23 mL) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.18 g) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を5%硫酸銅 (II) 水溶液 (50 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5、続いて1 : 3で溶出) で精製することにより、標題化合物 (0.38 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.08 (3H, s), 2.87 (3H, s), 4.40 (1H, br), 5.08 (2H, s), 6.64–6.74 (2H, m), 7.17–7.32 (2H, m).

参考合成例 30

2- [(2-アセチルオキシエチル) アミノ] エチル アセテート塩酸塩



20

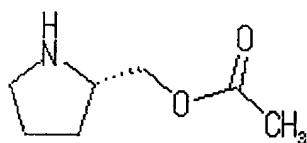
2, 2'-イミノジエタノール (2.10 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル (4.37 g) を添加した。氷冷下、1.5時間攪拌後、無水酢酸 (2.08 mL)、ピリジン (1.78 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.12 g) を添加した。室温で2時間攪拌後、反応

液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（50 mL）、5%クエン酸水溶液（50 mL）、飽和食塩水（50 mL）で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物に4 N塩化水素-酢酸エチル溶液（20 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。ジエチルエーテル（10 mL）を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物（6.18 g）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.07 (6H, s), 3.23 (4H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 4.27-4.33 (4H, m), 9.40 (2H, br).

10 参考合成例 31

(S)-2-ピロリジニルメチル アセテート塩酸塩



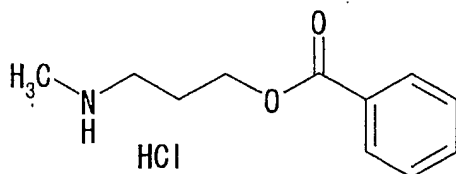
HCl

(S)-2-ピロリジニルメタノール（1.01 g）と酢酸エチル（10 mL）の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル（2.18 g）を添加した。氷冷下、1時間攪拌後、無水酢酸（1.04 mL）、ピリジン（0.89 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.061 g）を添加した。室温で1時間攪拌後、反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（50 mL）、5%クエン酸水溶液（50 mL）、飽和食塩水（50 mL）で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物に4 N塩化水素-酢酸エチル溶液（10 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。ジエチルエーテル（10 mL）を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物（1.68 g）を微褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.56-2.10 (4H, m), 2.06 (3H, s), 3.05-3.24 (2H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J=11.8, 8.1\text{ Hz}$), 4.26 (1H, dd, $J=11.8, 4.1\text{ Hz}$), 9.21 (1H, br), 9.87 (1H, br).

参考合成例 3 2

3 - (メチルアミノ) プロピル ベンゾエート塩酸塩



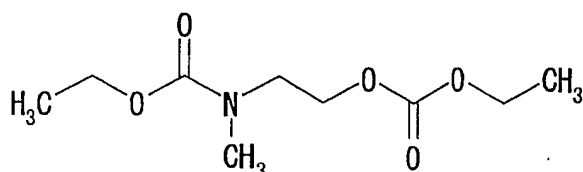
3-アミノ-1-プロパノール (0.75 g) と酢酸エチル (2.25 mL) の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.18 g) の酢酸エチル溶液 (0.25 mL) を添加した。室温で21.5時間攪拌後、塩化ベンゾイル (1.30 mL)、ピリジン (0.98 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.012 g) を添加した。室温で5時間攪拌後、反応液に酢酸エチル (32.5 mL) を加え、水 (12.5 mL)、飽和食塩水 (12.5 mL) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、ヨウ化メチル (5 mL) を添加した。氷冷下、60%水素化ナトリウム (0.4 g) を添加した。室温で3時間攪拌後、反応液を氷冷した塩化アンモニウム水溶液 (60 mL) に注いだ。ジエチルエーテル (80 mL) で抽出し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1、続いて酢酸エチル、続いてアセトン:酢酸エチル=1:9) で精製し、3-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]プロピルベンゾエート (2.52 g) を無色油状物として得た。4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物を酢酸エチル (10 mL) を添加して析出している固体を濾取した。ジエチルエーテル (10 mL) で洗浄後、減圧下乾燥し、標題化合物 (1.73 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.02-2.16 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.35 (2H, t, J=6.1 Hz), 7.51 (2H, m), 7.65-7.73 (1H, m),

8. 01 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8. 95 (2H, br).

参考合成例 33

2-[(エトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル エチル カーボネート

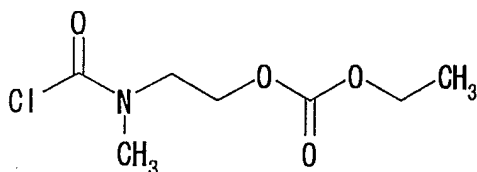


2-(メチルアミノ) エタノール (100 g) の酢酸エチル溶液 (1000 mL) にピリジン (222 mL) を加え、氷冷下、クロロ炭酸エチル (240 mL) を2時間かけて滴下した。滴下終了後、反応液を室温で18時間攪拌した。水 (300 mL) を加え、酢酸エチル層を分離した後、1N塩酸 (200 mL) と飽和食塩水 (200 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物を減圧蒸留することにより、標題化合物 (180 g) を沸点 95-100°C (圧力: 0.1-0.2 mmHg) の無色留分として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.20-1.40 (6H, m), 2.97 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m), 4.05-4.35 (6H, m).

参考合成例 34

2-[(クロロカルボニル) (メチル) アミノ] エチル エチル カーボネート



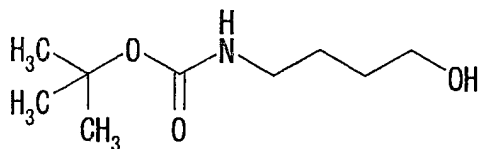
参考合成例 33 で得た 2-[(エトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エチル エチル カーボネート (150 g) のアセトニトリル溶液 (1500 mL) にオキシ塩化リン (200 mL) を加え、4日間還流した。反応液を減圧濃縮した後、残留物を水 (500 mL) - 氷 (700 g) - 酢酸エチル (300 mL) の混合物に少しずつ攪拌しながら加えた。1分間攪拌した後、飽和食塩水 (50

0 mL) を加え、酢酸エチル (500 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (300 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL)、飽和食塩水 (300 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物を減圧蒸留することにより、標題化合物 (77 g) を沸点 100–105 °C (圧力: 0.1–0.2 mmHg) の無色留分として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.33 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.12 (3H \times 0.4, s), 3.22 (3H \times 0.6, s), 3.68 (2H \times 0.6, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.78 (2H \times 0.4, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 4.23 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.30–4.40 (2H, m).

参考合成例 35

4-ヒドロキシブチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

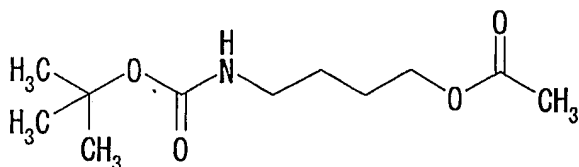


4-アミノブタノール (3.57 g) と酢酸エチル (9 mL) の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (8.73 g) と酢酸エチル (1 mL) の混合物を滴下した。室温で24時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (200 mL) に溶解し、水 (50 mL)、1 N塩酸 (40 mL)、水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物 (7.54 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.44 (9H, s), 1.47–1.61 (4H, m), 3.07–3.22 (2H, m), 3.61–3.76 (2H, m), 4.62 (1H, bs).

参考合成例 36

4-[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] ブチル アセテート

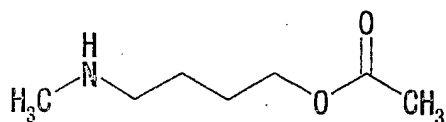


参考合成例 35 で得られた 4-ヒドロキシブチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (3.83 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物にピリジン (1.80 mL)、無水酢酸 (2.27 g) を添加した後、室温で 19 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100 mL) を加え、水 (50 mL)、硫酸銅水溶液 (30 mL)、水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物 (4.55 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (9H, s), 1.51–1.69 (4H, m), 2.05 (3H, s), 3.15 (2H, m), 4.07 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 4.55 (1H, bs).

参考合成例 37

4-(メチルアミノ)ブチル アセテート塩酸塩

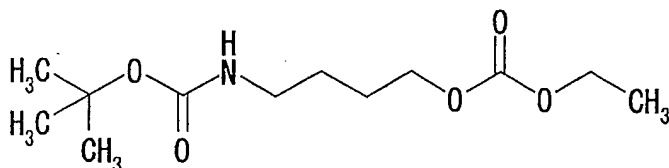


参考合成例 36 で得られた 4-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ブチル アセテート (4.50 g) とヨウ化メチル (4.85 mL) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) に氷冷下、水素化ナトリウム (60% 油性, 0.94 g) を添加した。室温で 4 時間攪拌後、反応液を氷-塩化アンモニウム水溶液に注入した後、ジエチルエーテル (120 mL) で抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9 で溶出) で精製した。精製物に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (20 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。ジエチルエーテル (40 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (2.28 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1. 58–1. 70 (4H, m), 2. 01 (3H, s), 2. 50 (3H, s), 2. 82–2. 90 (2H, m), 4. 00 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 8. 90 (2H, br).

5 参考合成例 38

4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ブチル エチル カーボネート

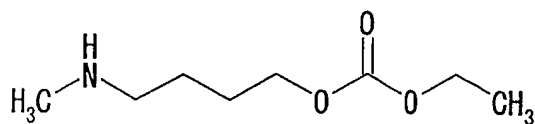


参考合成例 35 で得られた 4-ヒドロキシブチルカルバミン酸 tert-ブチル (3. 71 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物に氷冷下、ピリジン (1. 71 mL)、クロロ炭酸エチル (2. 55 g) を添加した後、室温で 24 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100 mL) を加え、水 (50 mL)、硫酸銅水溶液 (30 mL)、水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物 (4. 92 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1. 44 (9H, s), 1. 46–1. 80 (4H, m), 3. 15 (2H, m), 4. 11–4. 25 (4H, m), 4. 54 (1H, bs).

20 参考合成例 39

エチル 4-(メチルアミノ) ブチル カーボネート塩酸塩



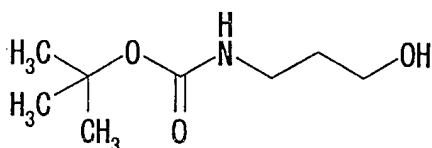
参考合成例 38 で得られた 4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ブチル エチル カーボネート (4. 90 g) とヨウ化メチル (4. 67 mL) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) に氷冷下、水素化ナトリウム

(60%油性, 0.90 g) を添加した。室温で6時間攪拌後、反応液を氷-塩化アンモニウム水溶液に注入した後、ジエチルエーテル (120 mL) で抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:9で溶出) で精製した。精製物に4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (20 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。ジエチルエーテル (40 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (2.86 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.51-1.73 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.82-2.94 (2H, m), 4.05-4.15 (4H, m), 8.88 (2H, br).

参考合成例 40

3-ヒドロキシプロピルカルバミン酸tert-ブチル

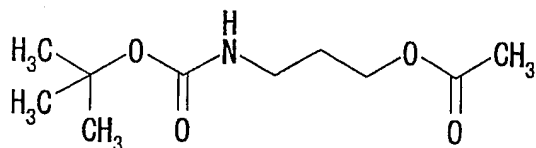


3-アミノプロパノール (7.51 g) と酢酸エチル (30 mL) の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル (21.8 g) と酢酸エチル (3 mL) の混合物を滴下した。室温で22時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (200 mL) に溶解し、水 (80 mL)、1N塩酸 (60 mL)、水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物 (16.01 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (9H, s), 1.62-1.70 (2H, m), 3.24 (2H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.66 (2H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.73 (1H, bs).

参考合成例 41

3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル アセテート

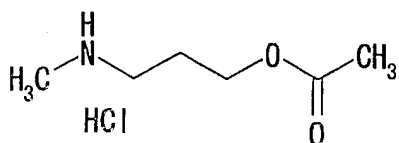


参考合成例 40 で得られた 3-ヒドロキシプロピルカルバミン酸 *tert*-ブチル (8.00 g) と酢酸エチル (50 mL) の混合物にピリジン (4.06 mL)、無水酢酸 (5.13 g) を添加した後、室温で 21 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (200 mL) を加え、水 (100 mL)、硫酸銅水溶液 (40 mL)、水 (60 mL)、飽和食塩水 (60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物 (8.34 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (9H, s), 1.77–1.86 (2H, m), 2.06 (3H, s), 3.20 (2H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.67 (1H, bs).

参考合成例 42

3-(メチルアミノ)プロピル アセテート塩酸塩

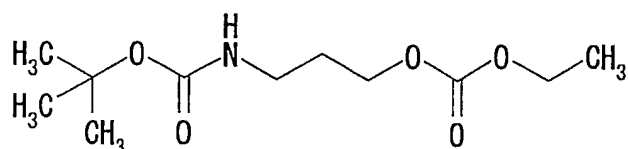


参考合成例 41 で得られた 3-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル アセテート (17.28 g) とヨウ化メチル (19.8 mL) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (80 mL) に氷冷下、水素化ナトリウム (60%油性, 3.82 g) を添加した。室温で 15 時間攪拌後、反応液を氷-塩化アンモニウム水溶液に注入した後、ジエチルエーテル (300 mL) で抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:8 で溶出) で精製した。精製物に 4 *N* 塩化水素-酢酸エチル溶液 (40 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。ジエチルエーテル (100 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (2.93 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1. 85–1. 97 (2H, m) , 2. 02 (3H, s) , 2. 50 (3H, s) , 2. 87–2. 96 (2H, m) , 4. 06 (2H, t, $J=6. 3\text{ Hz}$) , 8. 87 (2H, br) .

5 参考合成例 4 3

3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル エチル カーボネート

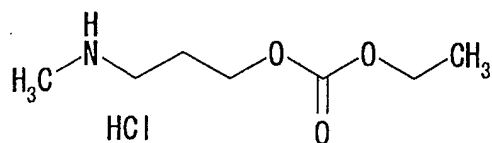


参考合成例 4 0 で得られた 3-ヒドロキシプロピルカルバミン酸 tert-ブチル (8. 00 g) と酢酸エチル (50 mL) の混合物に氷冷下、ピリジン (4. 06 mL) 、クロロ炭酸エチル (5. 95 g) を添加した後、室温で 24 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100 mL) を加え、水 (50 mL) 、硫酸銅水溶液 (30 mL) 、水 (30 mL) 、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物 (9. 31 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 31 (3H, t, $J=7. 1\text{ Hz}$) , 1. 44 (9H, s) , 1. 82–1. 90 (2H, m) , 3. 22 (2H, t, $J=6. 3\text{ Hz}$) , 4. 15–4. 23 (4H, m) , 4. 68 (1H, bs) .

20 参考合成例 4 4

エチル 3-(メチルアミノ) プロピル カーボネート塩酸塩



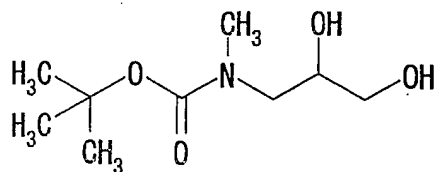
参考合成例 4 3 で得られた 3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル エチル カーボネート (9. 31 g) とヨウ化メチル (9. 00 mL) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (40 mL) に氷冷下、水素化ナトリ

ウム（60%油性，1.82 g）を添加した。室温で12時間攪拌後、反応液を氷-塩化アンモニウム水溶液に注入した後、ジエチルエーテル（200 mL）で抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：8で溶出）で精製した。精製物に4 N塩化水素-酢酸エチル溶液（40 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。ジエチルエーテル（200 mL）を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物（4.98 g）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.91–2.00 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.88–2.98 (2H, m), 4.08–4.16 (4H, m), 8.90 (2H, br).

参考合成例 4 5

(2, 3-ジヒドロキシプロピル) メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

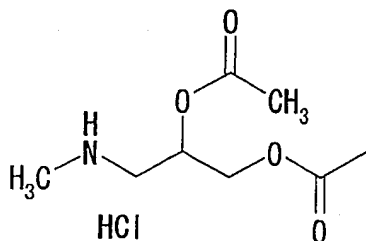


3-(メチルアミノ)-1, 2-プロパンジオール（24.5 g）と酢酸エチル（50 mL）の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-*tert*-ブチル（51.4 g）と酢酸エチル（10 mL）の混合物を滴下した。室温で15時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル（150 mL）に溶解し、水（80 mL）、1 N塩酸（60 mL）、水（50 mL）、飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物（26.9 g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (9H, s), 2.92 (3H, s), 3.20–3.36 (2H, m), 3.41 (2H, bs), 3.50–3.62 (2H, m), 3.73–3.88 (1H, m).

参考合成例 4 6

3-(メチルアミノ)プロパン-1,2-ジイル ジアセテート塩酸塩

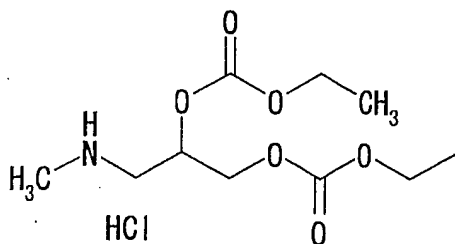


参考合成例 45 で得られた (2, 3-ジヒドロキシプロピル) メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (10.26 g) と酢酸エチル (50 mL) の混合物にピリジン (10.11 mL)、無水酢酸 (12.76 g) を添加した後、室温で 24 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (300 mL) を加え、水 (150 mL)、硫酸銅水溶液 (100 mL)、水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：8 で溶出) で精製した。精製物に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (40 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。ジエチルエーテル (100 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (2.76 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.18–3.22 (2H, m), 4.09–4.28 (2H, m), 5.20–5.27 (1H, m), 9.01 (2H, br).

参考合成例 47

ジエチル 3-(メチルアミノ)プロパン-1,2-ジイル ビスカーボネート塩酸塩



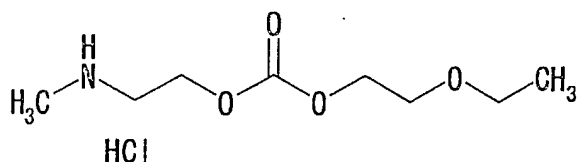
参考合成例 45 で得られた (2, 3-ジヒドロキシプロピル) メチルカルバミ

ン酸 *tert*-ブチル (15.53 g) と酢酸エチル (100 mL) の混合物に
 氷冷下、ピリジン (18.35 mL)、クロロ炭酸エチル (24.62 g) を添加
 した後、室温で96時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (300 mL) を加え、
 水 (150 mL)、硫酸銅水溶液 (100 mL)、水 (100 mL)、飽和食塩
 5 水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留
 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:6で溶
 出) で精製した。精製物に4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (80 mL) を加え、
 室温で3時間攪拌した。ジエチルエーテル (200 mL) を添加して、析出して
 いる固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (5.93 g) を白色固体とし
 10 て得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.20–1.28 (6H, m), 2.57
 (3H, s), 3.12–3.28 (2H, m), 4.10–4.43 (6H,
 m), 5.13–5.22 (1H, m), 9.14 (2H, br).

15 参考合成例 48

2-エトキシエチル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩



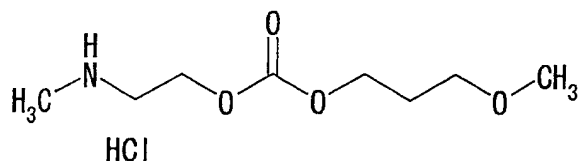
炭酸ビス(トリクロロメチル) (2.97 g) のテトラヒドロフラン溶液 (2
 0 mL) に氷冷下、2-エトキシエタノール (1.80 g) のテトラヒドロフラ
 ン溶液 (10 mL) を滴下した。続いてピリジン (2.43 mL) のテトラヒド
 ロフラン溶液 (10 mL) を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧
 濃縮した後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出し
 た。酢酸エチル層を0.2N塩酸 (20 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄
 した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、クロロ炭酸
 2-エトキシエチル (1.29 g) を得た。参考合成例1で得られた2-ヒドロ
 25 キシエチル(メチル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.23 g) のテトラヒ

ドロフラン溶液 (15 mL) にピリジン (0.68 mL) を添加した後、上記で得られたクロロ炭酸2-エトキシエチルのテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を滴下し、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を5%クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5、続いて2:3で溶出) で精製した。精製物 (1.60 g) をジエチルエーテル (3 mL) に溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を添加した。室温で終夜攪拌した後、析出している固体を濾取し、減圧下乾燥して、標題化合物 (0.94 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.10 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.57 (3H, s), 3.18–3.25 (2H, m), 3.44 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.56–3.60 (2H, m), 4.19–4.24 (2H, m), 4.30–4.37 (2H, m), 8.79 (2H, br).

参考合成例 49

3-メトキシプロピル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩



水素化リチウムアルミニウム (2.85 g) とジエチルエーテル (100 mL) の混合物に氷冷下、メチル 3-メトキシプロパノエート (11.8 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) をゆっくり滴下した。室温で1時間攪拌後、再び氷冷し、水 (3 mL)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を滴下した。室温に戻し、水 (9 mL) を滴下した後、しばらく攪拌した。析出物を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより、3-メトキシプロパノール (7.64 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.83 (2H, quintet, $J=5.8\text{ Hz}$)

z), 2.43 (1H, t, J=5.3 Hz), 3.36 (3H, s), 3.57 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.77 (2H, q, J=5.5 Hz).

炭酸ビス(トリクロロメチル) (4.45 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に氷冷下、N-エチルジイソプロピルアミン (5.75 mL) を滴下した。

しばらく攪拌した後、上記で得られた3-メトキシプロパノール (2.70 g) のテトラヒドロフラン溶液 (15 mL) を滴下した。氷冷下で30分間、室温で1日間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に希塩酸 (50 mL) を加え、酢酸エチル (80 mL) で抽出した。酢酸エチル層を0.2N塩酸 (30 mL)、

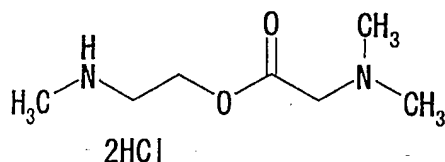
飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、クロロ炭酸3-メトキシプロピル (4.39 g) を得た。参考合成例1で得られた2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (1.75 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) にピリジン (0.97 mL) を添加した後、上記で得られたクロロ炭酸3-メトキシプロピル (1.83 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を滴下し、室温で2時間攪拌した。

ピリジン (0.65 mL)、クロロ炭酸3-メトキシプロピル (1.22 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を追加して更に1時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (80 mL) で抽出した。酢酸エチル層を5%クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:9、続いて3:7で溶出) で精製した。精製物 (3.40 g) をジエチルエーテル (5 mL) に溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) を添加した。室温で終夜攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。ジエチルエーテルを加えて結晶化することにより、標題化合物 (2.06 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.78-1.90 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.15-3.25 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.33-3.42 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.36 (2H, t, J=6.0 Hz), 9.27 (2H, br).

参考合成例 50

2-(メチルアミノ)エチル N,N-ジメチルグリシネート二塩酸塩

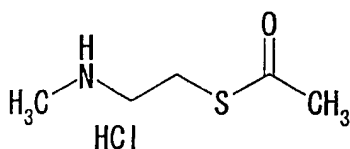


参考合成例1で得られた2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(3.50g)、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩(5.29g)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩(7.67g)、トリエチルアミン(5.58mL)、4-ジメチルアミノピリジン(1.22g)及びN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水(50mL)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：酢酸エチル=5:95、続いて20:80で溶出)で精製した。精製物(2.46g)に1N塩酸(24mL)を添加して、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、標題化合物(2.14g)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.52 (3H, s), 2.85 (6H, s), 3.20 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.43-4.49 (2H, m), 9.60 (2H, br), 10.81 (1H, br).

参考合成例 51

S-[2-(メチルアミノ)エチル]チオアセテート塩酸塩



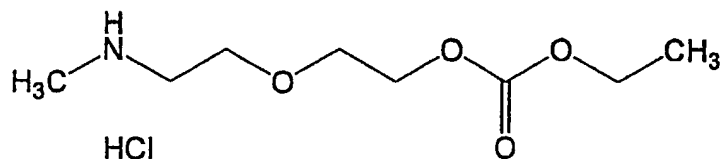
参考合成例1で得られた2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸tert-

t-ブチル (3.50 g)、チオ酢酸 (1.72 mL)、トリフェニルホスフィン (7.87 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に氷冷下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (5.91 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) をゆっくり滴下した。氷冷下で1時間、室温で2時間攪拌した。再度反応液を氷冷し、トリフェニルホスフィン (7.87 g)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (5.91 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を追加して、氷冷下で30分間攪拌した。チオ酢酸 (1.14 mL) を追加して、氷冷下で30分間、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物にヘキサン、ジイソプロピルエーテルを加え、析出物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この操作を再度繰り返した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=5：95、続いて15：85で溶出) で精製した。精製物 (4.47 g) に4 N塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加して、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル、ジエチルエーテルを加えて結晶化することにより、標題化合物 (1.79 g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.38 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.96-3.08 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 9.35 (2H, br).

参考合成例 5 2

エチル 2- [2- (メチルアミノ) エトキシ] エチル カーボネート塩酸塩



2- (2-アミノエトキシ) エタノール (99.52 g) と酢酸エチル (200 mL) の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル (208.57 g) と

酢酸エチル (50 mL) の混合物を滴下した。室温で60時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (500 mL) に溶解し、水 (200 mL)、1 N塩酸 (200 mL)、水 (300 mL)、飽和食塩水 (300 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチル (169.2 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (9H, s), 3.33 (2H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.54–3.59 (4H, m), 3.74 (2H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.88 (2H, bs).

上記で得られた[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチル (53.93 g) と酢酸エチル (350 mL) の混合物に氷冷下、ピリジン (53.78 mL)、クロロ炭酸エチル (70.57 g) を添加した後、室温で96時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (500 mL) を加え、水 (500 mL)、硫酸銅水溶液 (200 mL)、水 (300 mL)、飽和食塩水 (300 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、2-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エトキシ]エチル エチル カーボネート (93.19 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 3.32 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.67–3.74 (2H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.26–4.31 (2H, m), 4.91 (1H, bs).

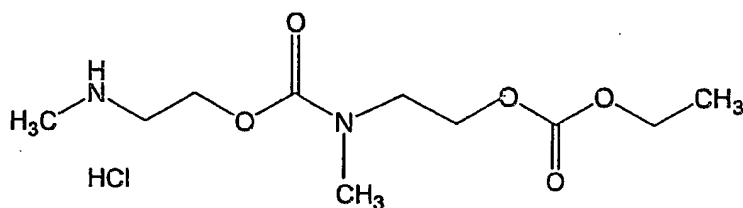
上記で得られた2-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エトキシ]エチル エチル カーボネート (93.15 g) とヨウ化メチル (83.6 mL) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (350 mL) に氷冷下、水素化ナトリウム (60%油性, 16.12 g) を添加した。室温で24時間攪拌後、反応液を氷-塩化アンモニウム水溶液に注入した後、ジエチルエーテル (800 mL) で抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水 (300 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:8で溶出) で精製した。精製物に4

N塩化水素-酢酸エチル溶液 (300 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。ジエチルエーテル (300 mL) を添加して、析出した固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (33.21 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.21 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.51 (3H, s), 3.02–3.09 (2H, m), 3.65–3.72 (4H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.22 (2H, t, $J=4.5\text{ Hz}$), 9.06 (2H, br).

参考合成例 53

エチル 2- [メチル [[2- (メチルアミノ) エトキシ] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート塩酸塩



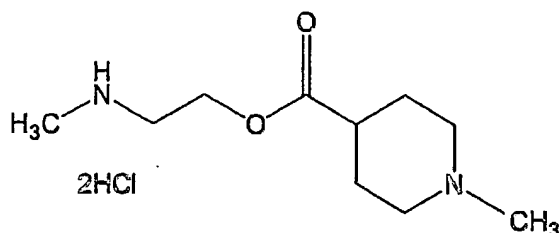
炭酸ビス (トリクロロメチル) (11.87 g) のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) に氷冷下、ピリジン (9.71 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例1で得られた2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (17.52 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を滴下後、室温で15時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (500 mL) および無水硫酸ナトリウムを加え、ろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物に、氷冷下、2- (メチルアミノ) エタノール (5.00 g) の酢酸エチル溶液 (50 mL) とトリエチルアミン (10.0 mL) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (300 mL) を加え、水 (150 mL)、飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物と酢酸エチル (100 mL) の混合物に氷冷下、ピリジン (2.91 mL)、クロロ炭酸エチル (3.44 g) を添加した後、室温で48時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (200 mL) を加え、水 (100 mL)、硫酸銅水溶液 (50 mL)、水 (50 mL)、飽和食塩水 (5

0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=1:3 で溶出) で精製した。精製物に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (30 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。ジエチルエーテル (100 mL) を添加して、析出した固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (2.90 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.21 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.57 (3H, bs), 2.86 (1.5H, s), 2.93 (1.5H, s), 3.16 (2H, bs), 3.34 (1H, bs), 3.48 (1H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.58 (1H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.16-4.24 (4H, m), 8.94 (1H, br).

参考合成例 5 4

2-(メチルアミノ)エチル 1-メチルピペリジン-4-カルボキシレート二塩酸塩



エチル ピペリジン-4-カルボキシレート (4.72 g)、ヨウ化メチル (2.24 mL)、炭酸カリウム (8.29 g) 及びアセトニトリル (50 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水 (150 mL) を加え、酢酸エチル (150 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物 (2.64 g) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (20 mL) を加えて中和した後、減圧濃縮した。残留物にエタノールを加え、析出物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この操作を再度繰り返した後、残留物にエタノール、酢酸エチルを加えて結晶化することにより、1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (1.79 g) を無色固体として得た。

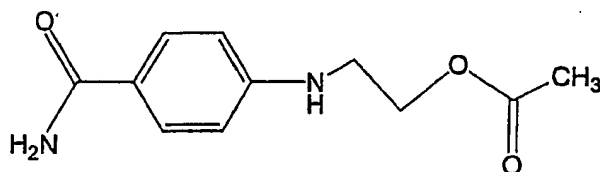
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1. 80–1. 98 (2H, m) , 2. 00–2. 14 (2H, m) , 2. 28–2. 42 (1H, m) , 2. 78 (3H, s) , 2. 88–3. 04 (2H, m) , 3. 32–3. 44 (2H, m) .

上記で得られた1-メチルピペリジーン-4-カルボン酸 (1. 72 g) 、参考
 例1で得られた2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸tert-ブチル
 (1. 75 g) 、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボ
 ジイミド塩酸塩 (2. 30 g) 、4-ジメチルアミノピリジン (0. 24 g) 及
 びアセトニトリル (50 mL) の混合物を室温で16時間攪拌した。反応液を減
 圧濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢
 酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で
 洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 50 : 50、続い
 て80 : 20で溶出) で精製した。精製物 (2. 73 g) に1N塩酸 (25 mL)
 を添加して、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、イソプロパノ
 ールを加え、再度減圧濃縮した。析出した固体を濾取することにより、標題化合
 物 (1. 72 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1. 70–2. 20 (4H, m) , 2. 40–3. 50 (13H, m) , 4. 31 (2H, m) , 9. 25 (2H, br) , 10. 77 (1H, br) .

参考合成例55

2-[[4-(アミノカルボニル) フェニル] アミノ]エチル アセテート



4-フルオロベンゾニトリル (6. 06 g) 、2-アミノエタノール (3. 71 g) 、炭酸カリウム (8. 29 g) 及びジメチルスルホキシド (50 mL) の
 混合物を100℃で終夜攪拌した。反応液に水 (200 mL) を加え、酢酸エチ

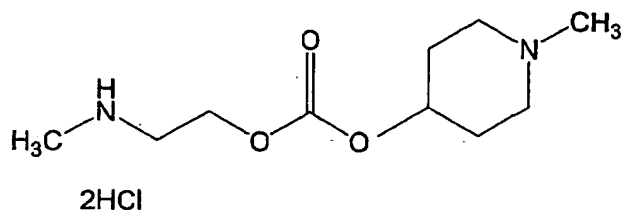
ル (200 mL × 4) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 30 : 70、続いて 50 : 50、続いて 80 : 20、続いて酢酸エチルで溶出) で精製することにより、
5 4-[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] ベンゾニトリル (5.89 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.04 (1H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.33 (2H, m), 3.86 (2H, q, $J=4.8\text{ Hz}$), 4.66 (1H, br), 6.58 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$).
10

上記で得た 4-[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] ベンゾニトリル (0.81 g)、水酸化カリウム (1.12 g) 及び *tert*-ブタノール (20 mL) の混合物を 100°C で 1 時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (80 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物 (0.83 g)、ピリジン (0.49 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.061 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に、無水酢酸 (0.57 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、水 (80 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (80 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。
15 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 30 : 70、続いて 60 : 40 で溶出) で精製することにより、標題化合物 (0.68 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.08 (3H, s), 3.44 (2H, q, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.29 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.48 (1H, br), 6.59 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$).
20

2- (メチルアミノ) エチル 1-メチル-4-ピペリジニル カーボネート
二塩酸塩



N, N'-カルボニルジイミダゾール (3.36 g) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) に、参考例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (3.30 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を氷冷下、ゆっくり滴下した。氷冷下で 40 分間、室温で 2 時間攪拌した後、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.31 g) を加え、更に 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に酢酸エチル (150 mL) を加え、飽和食塩水 (100 mL × 2)、水 (50 mL × 3)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]ethyl 1H-イミダゾール-1-カルボキシレート (5.24 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 (9H × 0.5, s), 1.42 (9H × 0.5, s), 2.94 (3H, m), 3.63 (2H, m), 4.51 (2H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.06 (1H, m), 7.42 (1H, m), 8.13 (1H, s).

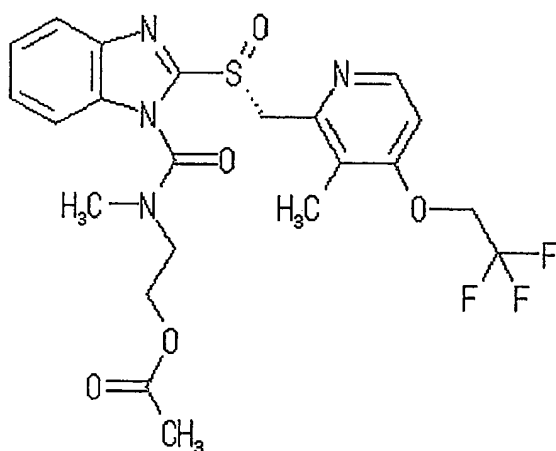
上記で得た 2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]ethyl 1H-イミダゾール-1-カルボキシレート (1.35 g)、1-メチル-4-ピペリジノール (1.38 g) 及びアセトニトリル (20 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。1-メチル-4-ピペリジノール (0.92 g) を加えて更に終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物 (1.60 g) に 1N 塩酸 (12 mL) を添加して、室温で

終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水、イソプロパノール、酢酸エチルを加えて、析出した固体を濾取することにより、標題化合物 (1.09 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.85–2.20 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.70 (3H×0.5, s), 2.73 (3H×0.5, s), 2.90–3.50 (6H, m), 4.38 (2H, m), 4.65–5.00 (1H, m), 9.21 (2H, br), 11.10 (1H, br).

合成例 1

2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート



炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例 2 で得られた 2- (メチルアミノ) エチル アセテート塩酸塩 (0.77 g) を添加した。トリエチルアミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で 1 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダ

ギョール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.84 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、

5 残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン＝1：1、続いて酢酸エチルで溶出) で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン＝2：1、続いて酢酸エチル、続いてアセトン：酢酸エチル＝1：4、続いて1：1で溶出) で精製することにより、標題化合物 (1.13 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

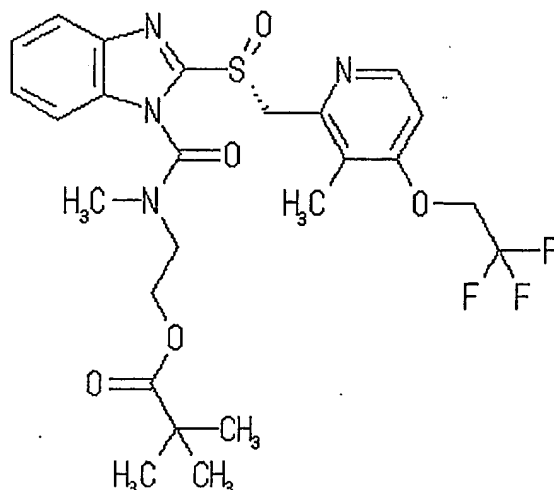
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.10 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.09 (3H, bs), 3.60–4.00 (2H, br), 4.25–4.50 (4H, m), 4.89 (1H, d, $J=13.3\text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=13.3\text{ Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.35–7.51 (3H, m), 7.80–7.90 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$).

15

合成例2

2-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル トリメチルアセテート

20



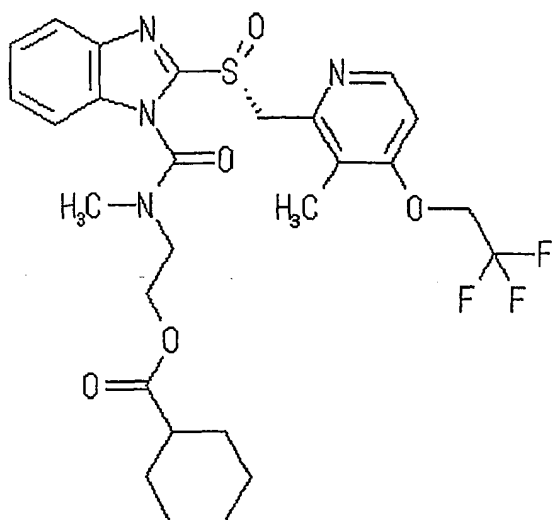
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (3

0 mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考合成例3で得られた2-(メチルアミノ)エチル トリメチルアセテート塩酸塩 (0.98 g) を添加した。トリエチルアミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、
 5 室温で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.84 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、
 10 残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン：ヘキサン=1：3、続いて3：2で溶出) で精製した。アセトン-ジイソプロピルエーテルより結晶化し、アセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 (1.01 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.23 (9H, s), 2.23 (3H, s), 3.08 (3H, bs), 3.40-4.30 (2H, br), 4.30-4.50 (4H, m), 4.80-5.20 (2H, br), 6.64 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.35-7.50 (3H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.35 (1H, d, J=5.7 Hz).

合成例3

25 2-[メチル[[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル シクロヘキサンカルボキシレート



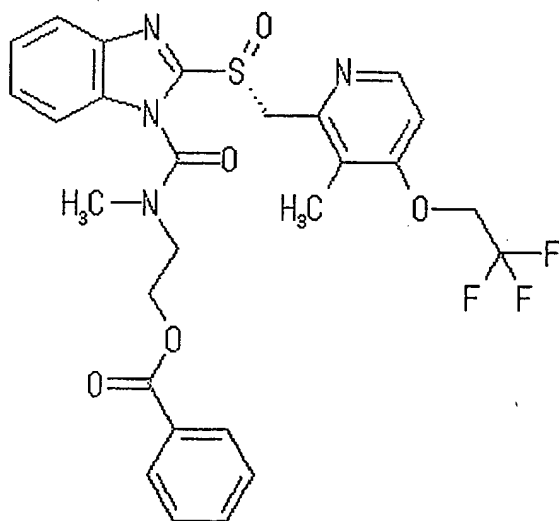
炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.50 g）のテトラヒドロフラン溶液（30 mL）に氷冷下、ピリジン（0.40 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例4で得られた2-（メチルアミノ）エチル シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩（1.11 g）を添加した。トリエチルアミン（0.70 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.11 g）、トリエチルアミン（0.84 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.037 g）を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：ヘキサン=1：3、続いて3：2で溶出）で精製した。アセトン-ジイソプロピルエーテルより結晶化し、アセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物（1.11 g）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.10–1.55 (5H, m), 1.55–1.

8 2 (3H, m), 1.84–1.98 (2H, m), 2.23 (3H, s),
 2.27–2.40 (1H, m), 3.08 (3H, bs), 3.40–4.3
 0 (2H, br), 4.30–4.50 (4H, m), 4.80–5.15 (2
 H, br), 6.64 (1H, d, J=5.4Hz), 7.35–7.48 (3
 5 H, m), 7.84 (1H, d, J=6.9Hz), 8.34 (1H, d, J=
 5.4Hz).

合成例4

2-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフ
 10 ルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミ
 ダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル ベンゾエート



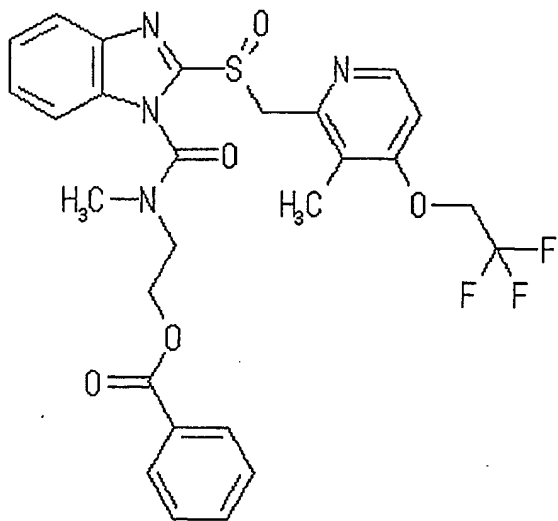
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (3
 0 mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL)
 L) を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考合成例5で得られた2-(メチル
 アミノ)エチル ベンゾエート塩酸塩 (1.08 g) を添加した。トリエチルア
 ミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で終
 夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL)
 L) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マ
 20 グネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL)
 に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ

エトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.84 mL)、4 - ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60°C で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン : ヘキサン = 1 : 3、続いて 3 : 2 で溶出) で精製した。アセトン - ジエチルエーテルより結晶化し、アセトン - ジエチルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 (1.09 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.22 (3H, s), 3.12 (3H, bs), 3.50 - 4.30 (2H, br), 4.37 (2H, q, $J = 7.8\text{ Hz}$), 4.68 (2H, m), 4.80 - 5.20 (2H, br), 6.63 (1H, d, $J = 5.7\text{ Hz}$), 7.26 - 7.48 (5H, m), 7.53 - 7.61 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.04 (2H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J = 5.7\text{ Hz}$).

合成例 5

2 - [メチル [[2 - [[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] カルボニル] アミノ] エチル ベンゾエート

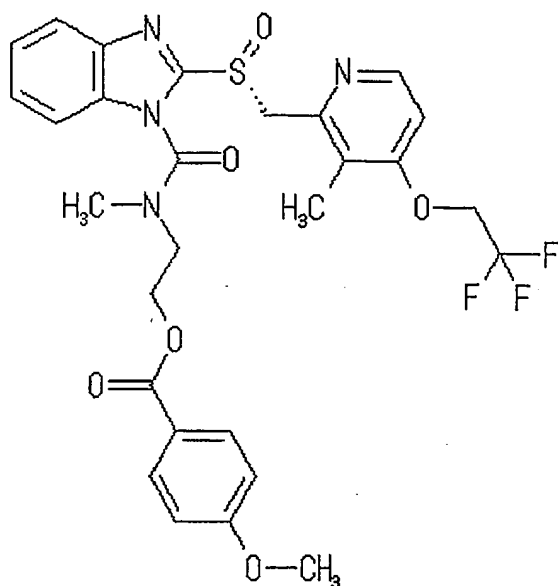


炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.99 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (0.81 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例5で得られた2-(メチルアミノ)エチルベンゾエート塩酸塩 (2.16 g) を添加した。トリエチルアミン (1.39 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を添加後、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解した。2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (2.90 g)、トリエチルアミン (2.20 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.096 g) を添加し、60℃で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (150 mL) と水 (80 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1、続いて酢酸エチルで溶出) で精製した。アセトンから再結晶することにより、標題化合物 (2.62 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.22 (3H, s), 3.13 (3H, bs), 3.68-3.98 (2H, bm), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.69 (2H, m), 4.80-5.10 (2H, bm), 6.64 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.27-7.48 (5H, m), 7.59 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.06 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$).

合成例6

2-[[メチル[[(R) -2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル 4-メトキシベンゾエート

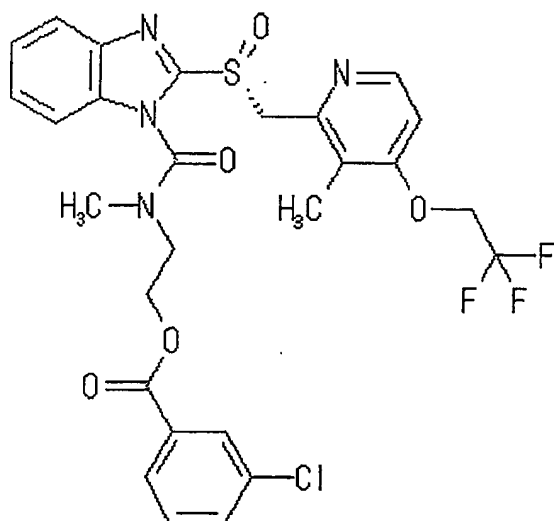


炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.584 g）のテトラヒドロフラン溶液（18 mL）に氷冷下、ピリジン（0.49 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、40分間攪拌後、参考合成例6で得られた2-（メチルアミノ）エチル 4-メトキシベンゾエート塩酸塩（1.48 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を添加後、室温で80分間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル（80 mL）と水（50 mL）を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（25 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチルー4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.55 g）、トリエチルアミン（1.17 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.051 g）を添加し、60℃で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル（150 mL）と水（50 mL）を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1、続いて酢酸エチルで溶出）で精製した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、標題化合物（1.08 g）を無色固体として得た。

3. 68–3. 90 (2H, bm), 3. 85 (3H, s), 4. 37 (2H, q, J=7. 9 Hz), 4. 58–4. 72 (2H, m), 4. 82–5. 14 (2H, bm), 6. 63 (1H, d, J=5. 7 Hz), 6. 91 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 27–7. 40 (3H, m), 7. 82 (1H, m),
 5 7. 99 (2H, d, J=9. 0 Hz), 8. 33 (1H, d, J=5. 7 Hz).

合成例 7

2- [メチル [[(R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミ
 10 ダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 3-クロロベンゾエート



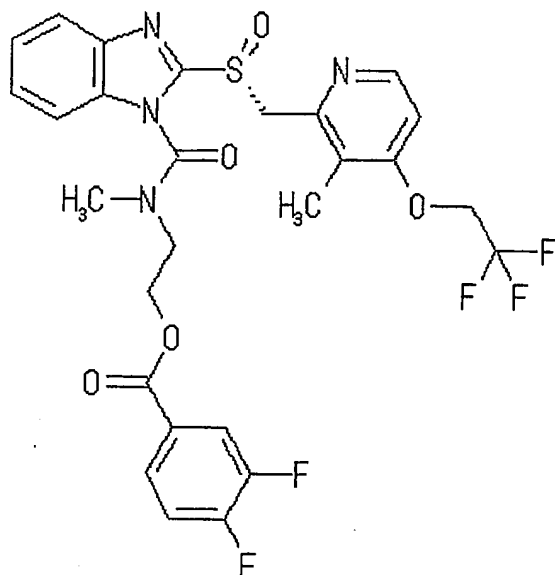
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0. 582 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0. 49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考合成例 7 で得られた 2- (メチルアミノ) エチル 3-クロロベンゾエート塩酸塩 (1. 50 g) を添加した。トリエチルアミン (0. 84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を添加後、室温で 2 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (80 mL) と水 (40 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (25 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物を
 20 テトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R) -2- [[[3-メチル

-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.44 g)、トリエチルアミン (1.09 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.048 g) を添加し、60℃で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (80 mL) と水 (40 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2、続いて1:1で溶出) で精製し、標題化合物 (0.84 g) を無色シロップとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.21 (3H, s), 3.12 (3H, bs), 3.78-4.08 (2H, bm), 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.64-5.08 (4H, bm), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.34-7.42 (4H, m), 7.56 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.02 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=5.2 Hz).

合成例 8

2-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル 3,4-ジフルオロベンzoエート



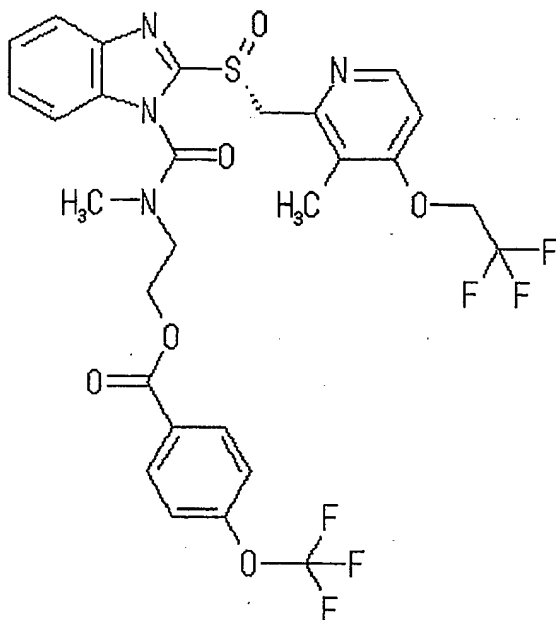
炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.582 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に氷冷下、ピリジン（0.49 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例8で得られた2-（メチルアミノ）エチル 3,4-ジフルオロベンゾエート塩酸塩（1.51 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を添加後、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル（80 mL）と水（50 mL）を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（25 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.71 g）、トリエチルアミン（1.29 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.056 g）を添加し、60℃で17時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル（100 mL）と水（50 mL）を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、水層を酢酸エチル（20 mL）で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1、続いて2：1で溶出）で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1で溶出）で精製した。アセトン-ジイソプロピルエーテルより結晶化し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、標題化合物（1.37 g）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.21 (3H, s), 3.11 (3H, bs), 3.82-4.08 (2H, bm), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.60-5.14 (4H, bm), 6.63 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.20 (1H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 7.78-7.92 (3H, m), 8.33 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$).

合成例9

2-[[メチル[[（R）-2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフ

ルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミ
 ダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 4-トリフルオロメトキシ
 ベンゾエート



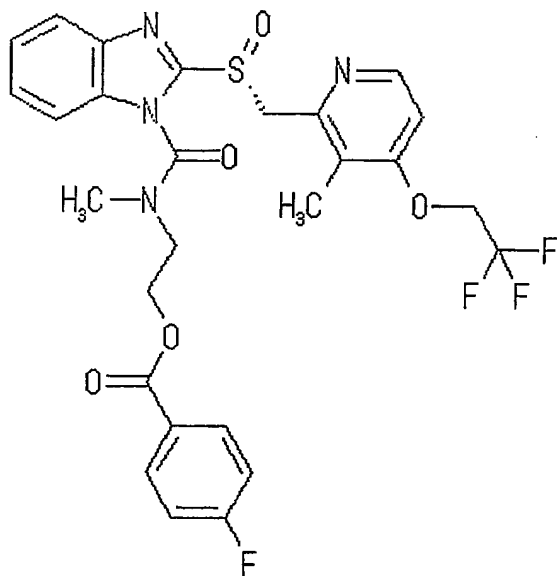
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.582 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0.49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考合成例 9 で得られた 2- (メチルアミノ) エチル 4-トリフルオロメトキシベンゾエート塩酸塩 (1.79 g) を添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を添加後、室温で 1.5 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (80 mL) と水 (50 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (25 mL) に溶解した。(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (1.57 g)、トリエチルアミン (1.18 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.052 g) を添加し、60℃で 4.5 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (100 mL) と水 (50 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、水層を酢酸エチル (30 mL) で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１で溶出）で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１で溶出）で精製することにより、標題化合物（１．４４ｇ）を無色シロップとして得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.22 (3H, s), 3.11 (3H, bs),
 3.85–4.05 (2H, bm), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$),
 4.60–5.12 (4H, bm), 6.64 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$),
 7.24 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.25–7.40 (3H, m), 7.
 82 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.09 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$),
 10 8.33 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$).

合成例 10

2- [メチル [[(R) - 2 - [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミ
 15 ダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 4-フルオロベンゾエート



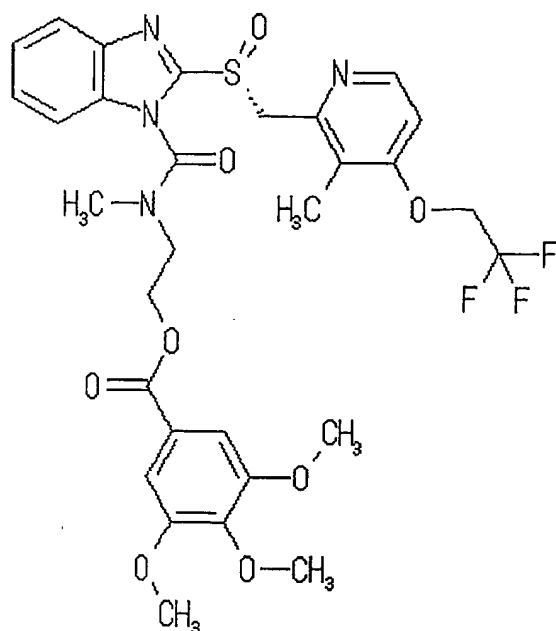
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.582 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0.49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例 10 で得られた 2- (メチルアミノ) エチル 4-フルオロベンゾエート塩酸塩 (1.40 g) を
 20 添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL)

L) を添加後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (80 mL) と水 (40 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。 (R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾール (1.32 g)、トリエチルアミン (1.00 mL)、4 - ジメチルアミノピリジン (0.049 g) を添加し、60°C で 14.5 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (150 mL) と水 (50 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 から結晶化し、濾取した。続いてアセトンから再結晶することにより、標題化合物 (1.39 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.22 (3H, s), 3.12 (3H, bs), 3.78 - 4.20 (2H, bm), 4.38 (2H, q, J = 7.8 Hz), 4.58 - 5.08 (4H, bm), 6.65 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.11 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.44 (3H, m), 7.81 - 7.86 (1H, m), 8.03 - 8.11 (2H, m), 8.35 (1H, d, J = 5.6 Hz).

合成例 11

2 - [メチル [[(R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] カルボニル] アミノ] エチル 3, 4, 5 - トリメトキシベンゾエート

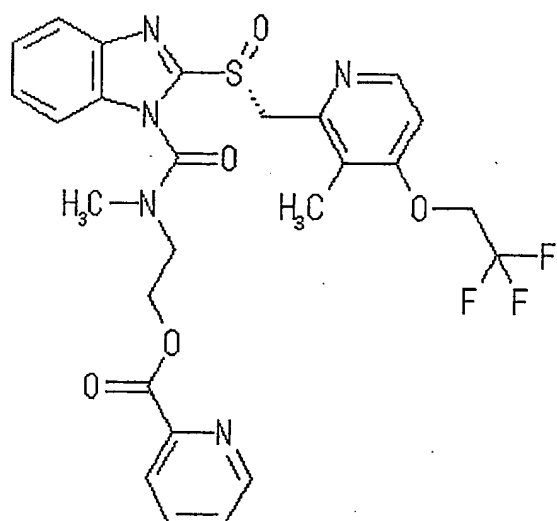


炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.60 g）のテトラヒドロフラン溶液（30 mL）に氷冷下、ピリジン（0.49 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、参考合成例11で得られた2-（メチルアミノ）エチル 3,4,5-トリメトキシベンゾエート塩酸塩（1.22 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を希塩酸（20 mL）、飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.11 g）、トリエチルアミン（0.84 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.037 g）を添加し、60℃で3時間、室温で2日間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：ヘキサン＝1：3、続いて3：2で溶出）で精製することにより、標題化合物（1.56 g）を黄色アモルファス状固体として得た。

3. 50-4. 30 (2H, br), 3. 83 (6H, s), 3. 90 (3H, s), 4. 38 (2H, q, J=7. 8Hz), 4. 67 (2H, m), 4. 80-5. 15 (2H, br), 6. 64 (1H, d, J=5. 7Hz), 7. 25-7. 40 (5H, m), 7. 78-7. 86 (1H, m), 8. 33 (1H, d, J=5. 7Hz).

合成例 12

2- [メチル [[(R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 2-ピリジンカルボキシレート



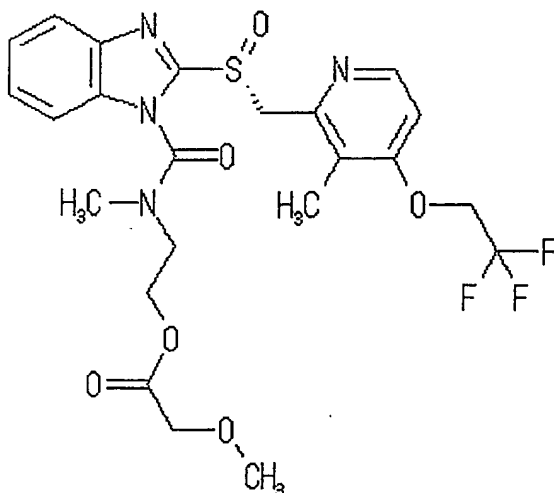
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0. 422 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (0. 345 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考合成例 12 で得られた 2- (メチルアミノ) エチル 2-ピリジンカルボキシレート二塩酸塩 (1. 08 g) を添加し、トリエチルアミン (1. 19 mL) を滴下後、室温で 2 時間攪拌した。析出した固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、(R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (1. 31 g)、トリエチルアミン (0. 99 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0. 043

g) を添加し、60℃で24時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(100mL)を加え、水(100mL)及び飽和食塩水(100mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=4:1で溶出)で精製した。アセトノージエチルエーテルから結晶化することにより、標題化合物(0.9g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.22 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.80–4.20 (2H, m), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{Hz}$), 4.60–5.10 (4H, m), 6.64 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.29–7.40 (2H, m), 7.47–7.52 (2H, m), 7.81–7.89 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.75–8.79 (1H, m).

合成例13

2-[メチル[[(R) -2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1 H -ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル メトキシアセテート



炭酸ビス(トリクロロメチル)(0.652g)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に氷冷下、ピリジン(0.55mL)のテトラヒドロフラン溶液(1mL)を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例13で得られた2-(メチルアミノ)エチル メトキシアセテート(0.99g)を添加した。室温で3

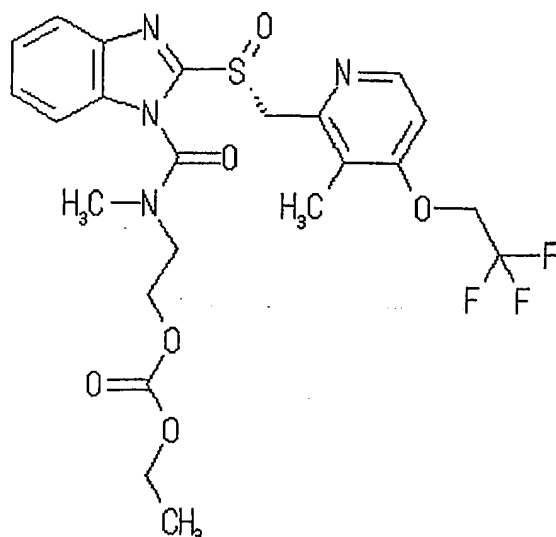
時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル（80 mL）と水（50 mL）を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン

（15 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチル-4-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベン
 5 ズイミダゾール（1.13 g）、トリエチルアミン（0.86 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.037 g）を添加し、60℃で4日間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル（80 mL）と水（30 mL）を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30 mL）、水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、
 10 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル、続いてアセトン：酢酸エチル=1：3で溶出）で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：1、続いて3：1で溶出）で精製することにより、標題化合物（0.588 g）を無色シロップとして得た。

¹H-NMR（CDCl₃）：2.32（3H, s）, 2.68（3H, s）, 3.48（3H, s）, 3.69-4.02（4H, m）, 4.38（2H, q, J=7.8 Hz）, 4.67（2H, t, J=6.6 Hz）, 4.99（1H, d, J=13.9 Hz）, 5.12（1H, d, J=13.9 Hz）, 6.63（1H, d, J=5.7 Hz）, 7.29-7.46（2H, m）, 7.62
 15 （1H, m）, 7.81（1H, m）, 8.25（1H, d, J=5.7 Hz）.

合成例 14

エチル 2-[メチル[[（R）-2-[[[3-メチル-4-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベン
 25 ズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル カーボネート



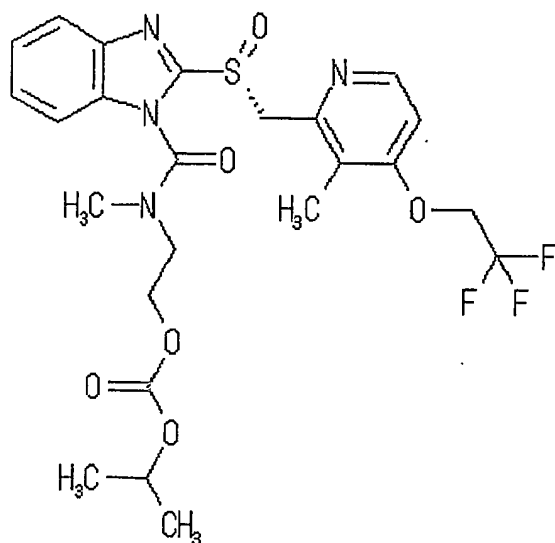
炭酸ビス（トリクロロメチル）（1.31 g）のテトラヒドロフラン溶液（40 mL）に氷冷下、ピリジン（1.07 mL）のテトラヒドロフラン溶液（2 mL）を滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、参考合成例14で得られたエチル 2-（メチルアミノ）エチル カーボネート塩酸塩（2.02 g）を添加した。トリエチルアミン（1.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（2 mL）を滴下後、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（100 mL）を加え、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。酢酸エチル層を0.2 N塩酸（50 mL）、飽和食塩水（100 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（50 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（3.69 g）、トリエチルアミン（2.09 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.12 g）を添加し、60℃で6時間、室温で8時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（100 mL）を加え、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（100 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝3：7、続いて酢酸エチルで溶出）で精製した。ジエチルエーテルより結晶化し、ジエチルエーテルから再結晶することにより、標題化合物（3.84 g）を無色固体として得た。

¹H-NMR（CDCl₃）：1.32（3H, t, J=7.2 Hz）, 2.2

3 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.50–4.20 (2H, br),
 4.22 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.39 (2H, q, J=7.9 Hz),
 4.45 (2H, m), 4.80–5.15 (2H, br), 6.65
 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.36–7.50 (3H, m), 7.84
 5 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.35 (1H, d, J=5.6 Hz).

合成例 15

イソプロピル 2- [メチル [(R) - 2- [[3-メチル-4- (2,
 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1
 10 H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネー
 ト



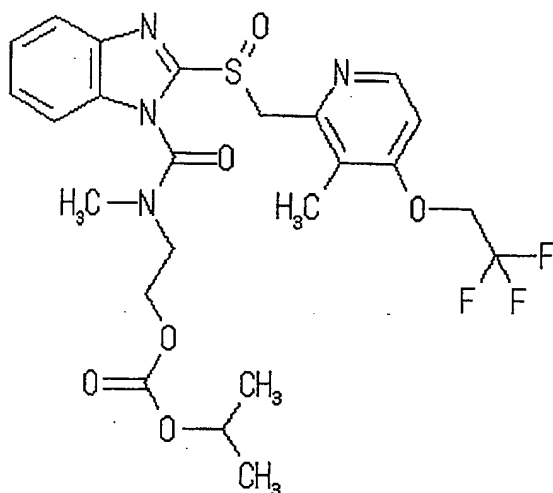
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (3
 0 mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL)
 L) を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考合成例 15 で得られたイソプロピ
 ル 2- (メチルアミノ) エチル カーボネート塩酸塩 (0.99 g) を添加し
 た。トリエチルアミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を
 滴下後、室温で 1 時間攪拌した。炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.50 g)、
 ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL)、トリエチルア
 20 ミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を順次追加し、室温
 で 1 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル

(50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.84 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60°C で12時間、室温で3日間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:ヘキサン=1:3、続いて3:2で溶出) で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:7、続いて酢酸エチルで溶出) で精製した。ジエチルエーテルより結晶化し、アセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 (0.58 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.31 (6H, d, J=6.3 Hz), 2.23 (3H, s), 3.08 (3H, bs), 3.40-4.30 (2H, br), 4.37 (2H, q, J=7.9 Hz), 4.32-4.53 (2H, m), 4.80-5.20 (3H, m), 6.63 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.35-7.50 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.34 (1H, d, J=5.7 Hz).

合成例16

イソプロピル 2-[メチル[[2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル カーボネート



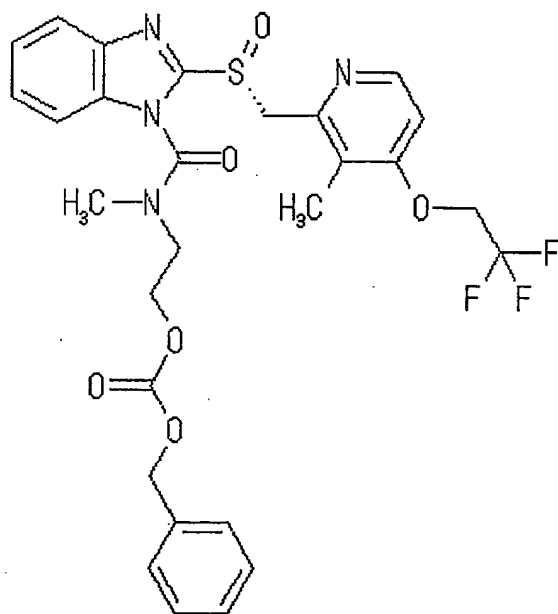
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.582 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0.49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例15で得られたイソプロピル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩 (1.18 g) を添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を添加後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (80 mL) と水 (30 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (25 mL) に溶解した。2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.73 g)、トリエチルアミン (1.31 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.057 g) を添加し、60℃で5時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (100 mL) と水 (50 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：1で溶出) で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：1、続いて2：1で溶出) で精製した。ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化し、ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 (1.20 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.31 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.2

3 (3H, s), 3.08 (3H, bs), 3.50–3.90 (2H, bm),
 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.36–4.58 (2H, bm),
 4.79–5.15 (3H, m), 6.64 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.
 35–7.48 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.3
 4 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$).

合成例 17

ベンジル 2- [メチル [(R) - 2- [[3-メチル-4- (2, 2,
 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-
 ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート



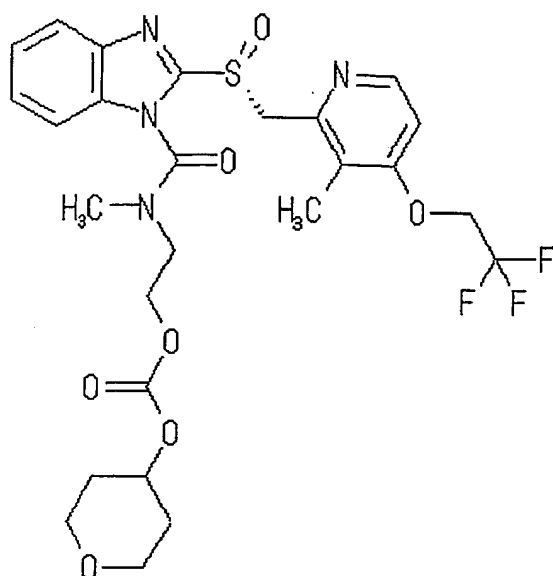
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考合成例 16 で得られたベンジル 2- (メチルアミノ) エチル カーボネート塩酸塩 (1.08 g) を添加した。トリエチルアミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R) - 2- [[3-メチル-4- (2, 2, 2-

トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベン
 ズイミダゾール (1. 11 g)、トリエチルアミン (0. 84 mL)、4-ジメ
 チルアミノピリジン (0. 037 g) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃
 縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢
 酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し
 た。減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ア
 セトン:ヘキサン=1:3、続いて3:2で溶出) で精製した。アセトン-ジエ
 チルエーテルより結晶化し、アセトン-ジエチルエーテルから再結晶すること
 により、標題化合物 (1. 17 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2. 22 (3H, s), 3. 05 (3H, bs),
 3. 50-4. 20 (2H, br), 4. 37 (2H, q, J=7. 8 Hz),
 4. 46 (2H, m), 4. 80-5. 10 (2H, br), 5. 17 (2H,
 s), 6. 62 (1H, d, J=5. 6 Hz), 7. 26-7. 48 (8H,
 m), 7. 77-7. 88 (1H, m), 8. 33 (1H, d, J=5. 6 H
 z) .

合成例 18

2-[メチル[[(R) - 2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフ
 ルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミ
 ダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル テトラヒドロピラン-4-
 イル カーボネート



炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.48 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に氷冷下、ピリジン（0.39 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、20分間攪拌後、参考合成例17で得られた2-（メチルアミノ）エチル テトラヒドロピラン-4-イル カーボネート塩酸塩（0.96 g）を添加した。トリエチルアミン（0.67 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を0.2 N 塩酸（20 mL）、飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。

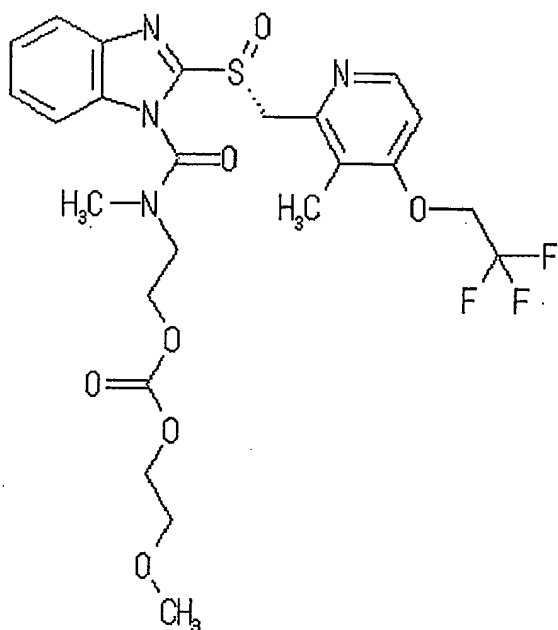
(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.26 g）、トリエチルアミン（0.71 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.042 g）を添加し、60℃で6時間、室温で8時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=3：7、続いて酢酸エチルで溶出）で精製した。ジエチルエーテルより結晶化し、アセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物（1.45 g）を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.64-1.81 (2H, m), 1.92-2.

0.3 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.09 (3H, bs), 3.40
 -4.30 (2H, br), 3.45-3.57 (2H, m), 3.87-3.
 97 (2H, m), 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.45 (2H,
 m), 4.77-5.15 (3H, m), 6.64 (1H, d, J=5.7 Hz)
 5 7.35-7.50 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=6.9 Hz),
 8.35 (1H, d, J=5.7 Hz).

合成例 19

2-メトキシエチル 2-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-
 10 (2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニ
 ル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル
 カーボネート



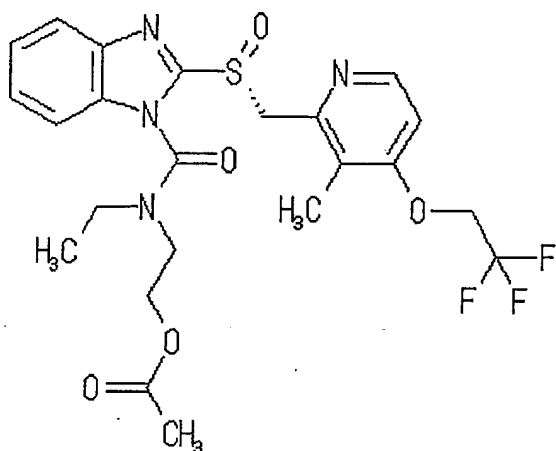
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.59 g) のテトラヒドロフラン溶液 (2
 0 mL) に氷冷下、ピリジン (0.49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL)
 を滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、参考合成例 18 で得られた 2-メト
 キシエチル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩 (1.07 g)
 を添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1
 mL) を滴下後、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL)
 20 を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を 0.2 N 塩酸 (2

0 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(1.85 g)、トリエチルアミン(1.05 mL)、4-ジメチルアミノピリジン(0.061 g)を添加し、60℃で6時間、室温で8時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水(50 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:7、続いて酢酸エチルで溶出)で精製した。酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶化し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物(1.39 g)を無色固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.23(3H, s), 3.09(3H, bs), 3.37(3H, s), 3.50-4.20(2H, br), 3.59-3.65(2H, m), 4.28-4.33(2H, m), 4.38(2H, q, J=7.8 Hz), 4.46(2H, m), 4.80-5.15(2H, br), 6.64(1H, d, J=5.7 Hz), 7.35-7.47(3H, m), 7.83(1H, d, J=7.8 Hz), 8.34(1H, d, J=5.7 Hz).

合成例 20

2-[エチル[[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル アセテート



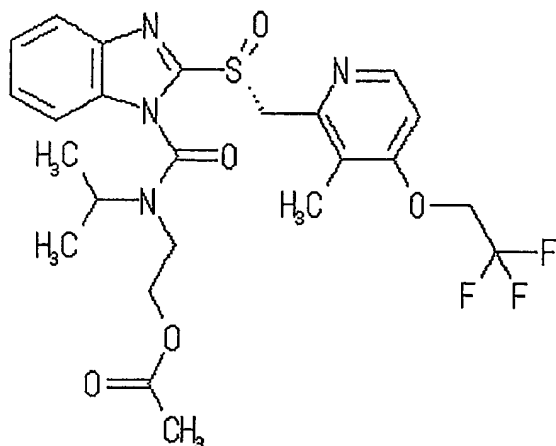
炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.59 g）のテトラヒドロフラン溶液（30 mL）に氷冷下、ピリジン（0.49 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、参考合成例20で得られた2-（エチルアミノ）エチル アセテート塩酸塩（0.67 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.11 g）、トリエチルアミン（0.84 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.037 g）を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=3：7、続いて酢酸エチルで溶出）で精製することにより、標題化合物（1.58 g）を黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR（CDCl₃）：1.25（3H, m）, 2.08（3H, s）, 2.23（3H, s）, 3.30-4.10（4H, br）, 4.23-4.45（2H, m）, 4.38（2H, q, J=7.8 Hz）, 4.75-5.20（2H, br）, 6.64（1H, d, J=5.7 Hz）, 7.35-7.46（3H, m）, 7.84（1H, d, J=6.9 Hz）, 8.36（1H, d,

$J = 5.7 \text{ Hz}$).

合成例 21

2- [イソプロピル [(R) - 2 - [[3-メチル-4- (2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベン
ズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート



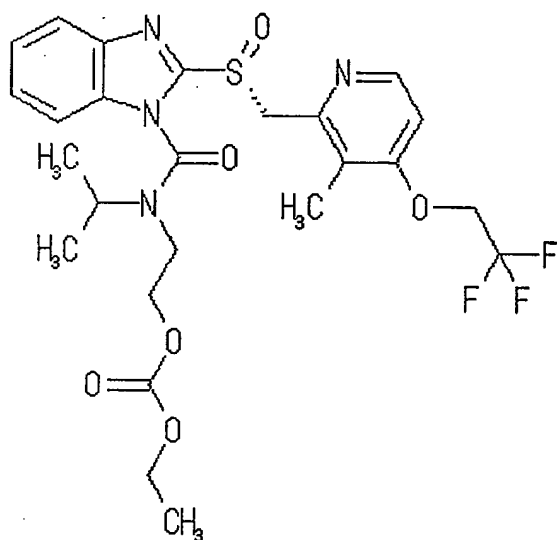
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.543 g) のテトラヒドロフラン溶液
(10 mL) に氷冷下、ピリジン (0.445 mL) のテトラヒドロフラン溶液
(5 mL) を滴下し、0℃で30分間攪拌した。反応液に参考合成例 22 で得ら
れた 2- (イソプロピルアミノ) エチル アセテート塩酸塩 (1.0 g) を添加
した。トリエチルアミン (0.805 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL)
L) を添加後、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水
(30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和
食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得
られた油状物をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、(R) - 2 - [[3-
メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチ
ル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール (1.73 g)、トリエチルア
ミン (1.53 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.134 g) のテトラ
ヒドロフラン溶液 (20 mL) に加え、40℃で12時間攪拌した。反応液を減
圧濃縮した後、残留物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出
した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで
乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エ

チル：ヘキサン＝２：１、続いて酢酸エチルで溶出）で精製し、標題化合物（１．５０ｇ）を淡黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．２０－１．４０（６Ｈ，ｍ），２．０５（３Ｈ×０．４，ｓ），２．１１（３Ｈ×０．６，ｓ），２．１８（３Ｈ×０．６，
 ５ ｓ），２．２７（３Ｈ×０．４，ｓ），３．４０－３．６０（１Ｈ，ｍ），３．
 ７０－４．６０（６Ｈ，ｍ），４．７０－５．２５（２Ｈ，ｍ），６．６５（１
 ｄ， $J=5.8\text{Hz}$ ），７．３０－７．５０（３Ｈ，ｍ），７．７５－７．
 ９０（１Ｈ，ｍ），８．３７（１Ｈ， $J=5.8\text{Hz}$ ）．

10 合成例 22

エチル ２－[イソプロピル[[(R)－２－[[[３－メチル－４－(２，
 ２，２－トリフルオロエトキシ)－２－ピリジル]メチル]スルフィニル]－１
 ｄ， $J=5.8\text{Hz}$ ），７．３０－７．５０（３Ｈ，ｍ），７．７５－７．
 ９０（１Ｈ，ｍ），８．３７（１Ｈ， $J=5.8\text{Hz}$ ）．
 １０ 合成例 22
 エチル ２－[イソプロピル[[(R)－２－[[[３－メチル－４－(２，
 ２，２－トリフルオロエトキシ)－２－ピリジル]メチル]スルフィニル]－１
 ｄ， $J=5.8\text{Hz}$ ），７．３０－７．５０（３Ｈ，ｍ），７．７５－７．
 ９０（１Ｈ，ｍ），８．３７（１Ｈ， $J=5.8\text{Hz}$ ）．
 炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.467 g) のテトラヒドロフラン溶液
 (10 mL) に氷冷下、ピリジン (0.381 mL) のテトラヒドロフラン溶液
 (5 mL) を滴下し、 0°C で 30 分間攪拌した。反応液に参考合成例 23 で得ら
 れたエチル ２－(イソプロピルアミノ) エチル カーボネート塩酸塩 (1.0
 20 g) を添加した。トリエチルアミン (0.69 mL) のテトラヒドロフラン溶液
 (5 mL) を添加後、 0°C で 15 分間、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧



炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.467 g) のテトラヒドロフラン溶液
 (10 mL) に氷冷下、ピリジン (0.381 mL) のテトラヒドロフラン溶液
 (5 mL) を滴下し、 0°C で 30 分間攪拌した。反応液に参考合成例 23 で得ら
 れたエチル ２－(イソプロピルアミノ) エチル カーボネート塩酸塩 (1.0
 20 g) を添加した。トリエチルアミン (0.69 mL) のテトラヒドロフラン溶液
 (5 mL) を添加後、 0°C で 15 分間、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧

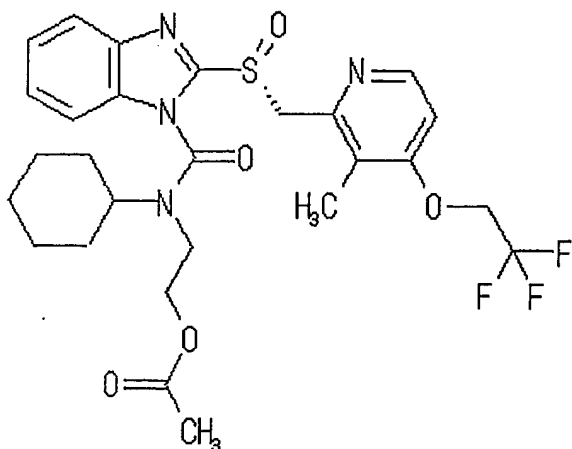
濃縮した後、残留物に水（30 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた油状物をテトラヒドロフラン（5 mL）に溶解し、

(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.48 g）、トリエチルアミン（1.32 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.115 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に加え、40℃で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水（30 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=2：1、続いて酢酸エチルで溶出）で精製し、標題化合物（1.20 g）を淡黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.20-1.40 (9H, m), 2.17 (3H×0.6, s), 2.27 (3H×0.4, s), 3.40-3.70 (1H, m), 3.75-4.65 (8H, m), 4.70-5.30 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.35-7.55 (3H, m), 7.75-7.90 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=5.8 Hz).

合成例 23

2-[シクロヘキシル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル アセテート

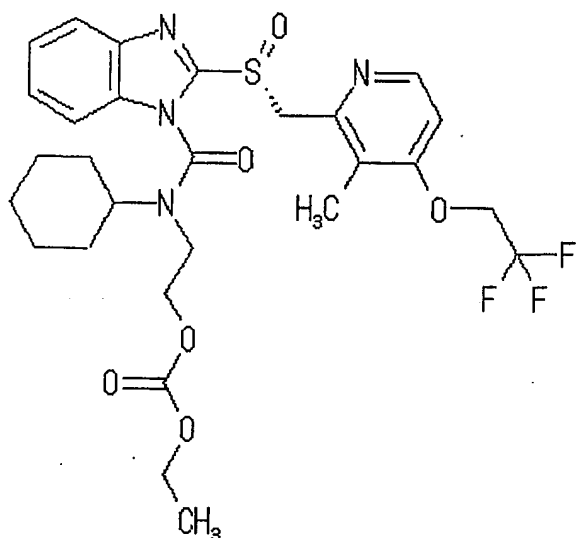


炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.593 g）のテトラヒドロフラン溶液（10 mL）に氷冷下、ピリジン（0.485 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例25で得られた2-（シクロヘキシルアミノ）エチルアセテート塩酸塩（1.33 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）を滴下後、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（50 mL）及び飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解し、（R）-2-[[[3-メチル-4-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.61 g）、トリエチルアミン（1.21 mL）及び4-ジメチルアミノピリジン（0.053 g）を添加し、60℃で24時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（20 mL）及び飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4、続いて酢酸エチルで溶出）で精製することにより、標題化合物（2.12 g）を薄黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00–2.42 (16H, m), 3.30–3.70 (2H, m), 3.80–4.00 (1H, m), 4.27–4.42 (2H, m), 4.40 (2H, q, $J=8.2\text{ Hz}$), 4.78 (1H×0.5, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 4.97 (2H×0.5, s), 5.20 (1H×0.5, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.36–7.46 (3H, m), 7.81–7.91 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$).

合成例24

2-〔シクロヘキシル〔〔（R）-2-[[[3-メチル-4-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル エチル カーボネート



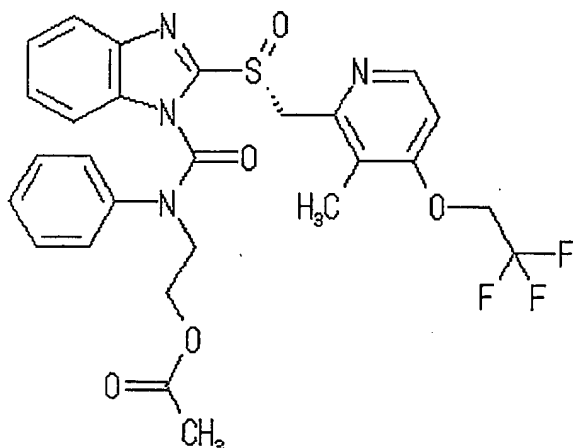
炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.238 g）のテトラヒドロフラン溶液（10 mL）に氷冷下、ピリジン（0.20 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例26で得られた2-（シクロヘキシルアミノ）エチル エチル カーボネート塩酸塩（0.605 g）を添加した。トリエチルアミン（0.335 mL）を滴下後、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（50 mL）及び飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（10 mL）に溶解し、(R)-2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（0.60 g）、トリエチルアミン（0.45 mL）及び4-ジメチルアミノピリジン（0.02 g）を添加し、60℃で24時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（20 mL）及び飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4、続いて酢酸エチルで溶出）で精製することにより、標題化合物（0.92 g）を薄黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02–2.27 (16H, m), 3.40–4.60 (9H, m), 4.78 (1H×0.5, d, J=13.2 Hz), 4.97 (2H×0.5, s), 5.44 (1H×0.5, d, J=13.2 Hz), 6.69 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.32–7.54 (3H,

m), 7.80–7.91 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 5.6 Hz).

合成例 25

- 5 2-[[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル](フェニル)アミノ]エチル アセテート

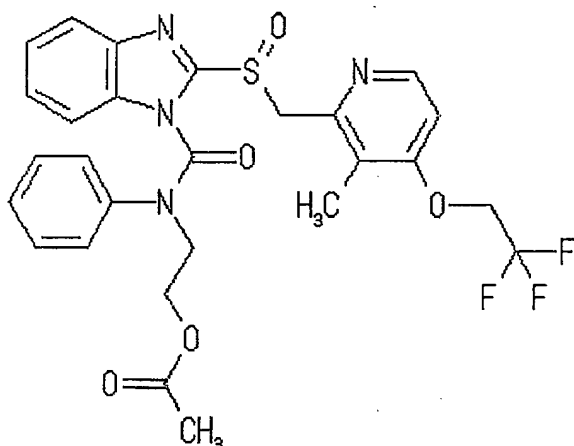


炭酸ビス(トリクロロメチル) (13.4 g) のテトラヒドロフラン溶液 (350 mL) に氷冷下、ピリジン (10.38 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考合成例 27 で得られた 2-アニリノエチル アセテート塩酸塩 (25.9 g) を添加した。トリエチルアミン (18.4 mL) を滴下後、室温で 2 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (500 mL) と水 (500 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (500 mL) で洗淨後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、2-[(クロロカルボニル)(フェニル)アミノ]エチル アセテートを得た。これをテトラヒドロフラン (300 mL) に溶解し、(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (41.2 g)、トリエチルアミン (15.6 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (1.363 g) を添加し、60℃で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (800 mL) を加え、水 (800 mL) で 2 回、さらに飽和食塩水 (800 mL) で洗淨後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸

エチル：ヘキサン＝３：７、続いて１：１で溶出）で精製した。ジエチルエーテルから結晶化することにより、標題化合物（５４．１ｇ）を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : ２．００（３Ｈ，ｓ），２．２５（３Ｈ，ｓ），
 ４．１５－４．４８（６Ｈ，ｍ），４．８３（１Ｈ，ｄ， $J=13.6\text{ Hz}$ ），
 ５．０５（１Ｈ，ｄ， $J=13.6\text{ Hz}$ ），６．６７（１Ｈ，ｄ， $J=5.4\text{ Hz}$ ），
 ７．０３－７．４５（８Ｈ，ｍ），７．６４－７．６９（１Ｈ，ｍ），８．
 ４０（１Ｈ，ｄ， $J=5.4\text{ Hz}$) .

合成例 26

２－[[[２－[[[３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－２－ピリジル]メチル]スルフィニル]－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル]カルボニル]（フェニル）アミノ]エチル アセテート



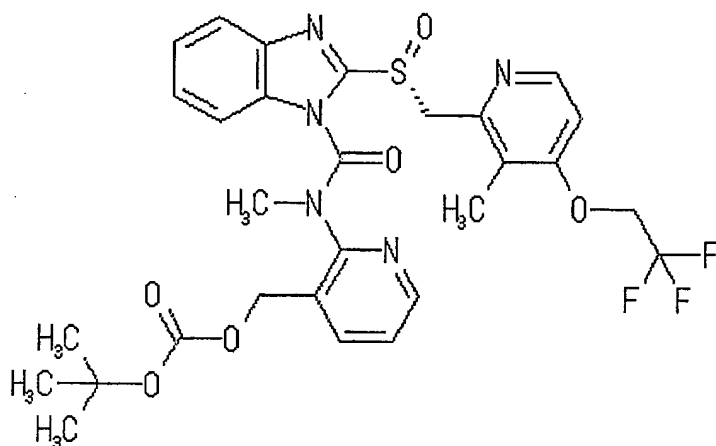
合成例 25 と同様にして調製した 2－[(クロロカルボニル)（フェニル）ア
 ミノ]エチル アセテート（０．５８ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍ
 Ｌ）に、２－[[[３－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－
 ２－ピリジル]メチル]スルフィニル]－１Ｈ－ベンズイミダゾール（０．７３
 ９ｇ）、トリエチルアミン（０．５５８ｍＬ）及び４－ジメチルアミノピリジン
 （０．０２４ｇ）を添加し、６０℃で１５時間攪拌した。反応液に酢酸エチル
 （３０ｍＬ）を加え、水（５０ｍＬ）及び飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄後、無
 水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィー（アセトン：ヘキサン＝１：４、続いて３：２で溶出）で
 精製した。ジエチルエーテルから結晶化することにより、標題化合物（０．７７

9 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 99 (3H, s), 2. 25 (3H, s),
4. 20–4. 48 (6H, m), 4. 83 (1H, d, $J=13.6\text{ Hz}$),
5. 05 (1H, d, $J=13.6\text{ Hz}$), 6. 67 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$),
7. 03–7. 45 (8H, m), 7. 64–7. 69 (1H, m), 8.
40 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$).

合成例 27

tert-ブチル [2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4-
(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル]
- 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] - 3-ピリ
ジル] メチル カーボネート



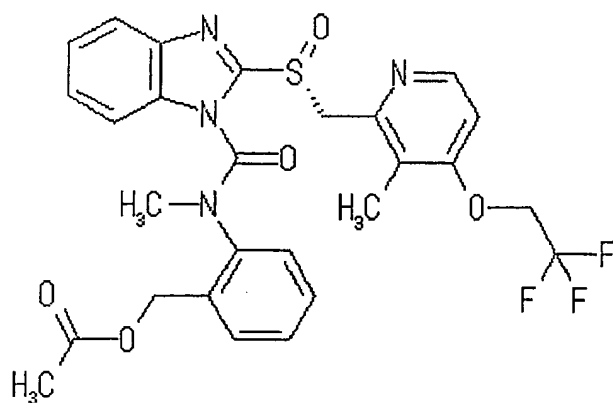
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0. 30 g) のテトラヒドロフラン溶液 (2
0 mL) に氷冷下、ピリジン (0. 24 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪
拌後、参考合成例 28 で得られた tert-ブチル [2- (メチルアミノ) -
3-ピリジル] メチル カーボネート (0. 71 g) を添加し、室温で 2 時間攪
拌した。析出した固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフ
ラン (20 mL) に溶解し、(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-
トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベ
ンズイミダゾール (0. 92 g)、トリエチルアミン (0. 70 mL) 及び 4-
ジメチルアミノピリジン (0. 031 g) を添加し、60°C で 1 時間攪拌した。
反応液に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で 2 回抽出した。酢酸

エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：ヘキサン＝1：2で溶出）で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルで溶出）で精製することにより、標題化合物（0.38 g）を薄黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (9H, s), 2.25 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J=8.0\text{ Hz}$), 4.95 (2H, s), 5.15 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.27 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.26–7.45 (3H, m), 7.69–7.87 (3H, m), 8.33 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 8.44–8.46 (1H, m).

合成例 28

2-〔メチル〔〔(R)-2-〔〔〔3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル〕メチル〕スルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール-1-イル〕カルボニル〕アミノ〕ベンジル アセテート



炭酸ビス（トリクロロメチル）（1.46 g）のテトラヒドロフラン溶液（30 mL）に氷冷下、ピリジン（1.16 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例29で得られた2-（メチルアミノ）ベンジル アセテート

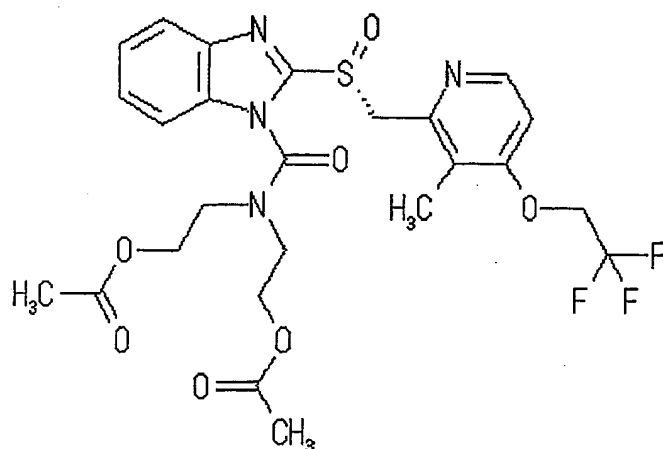
（2.57 g）を添加し、室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（40 mL）に溶解し、(R)-2-〔〔〔3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリ

ジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (4.41 g)、トリエチルアミン (3.33 mL) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.15 g) を添加し、60℃で18時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン：ヘキサン=1：4、続いて1：2で溶出) で精製した。酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化することにより、標題化合物 (2.76 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.10 (3H, s), 2.00-2.30 (3H, br), 3.20-3.50 (3H, br), 4.38 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.70-5.20 (2H, m), 5.20-5.50 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.10-7.82 (8H, m), 8.38 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$).

合成例29

2-[[2-(アセチルオキシ)エチル][[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチルアセテート



炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、参考合成例30で得られた2-

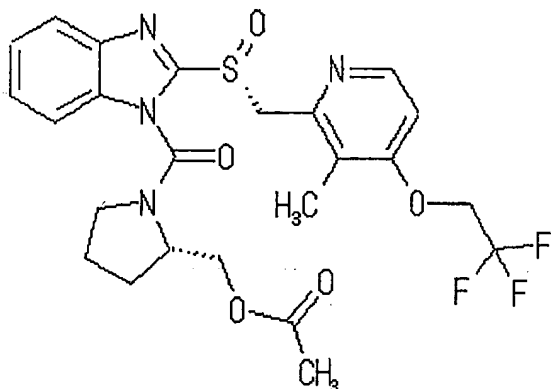
〔(2-アセチルオキシエチル) アミノ〕エチル アセテート塩酸塩 (1.13 g) を添加した。トリエチルアミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で2時間攪拌した。析出した固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル (20 mL) を加え、析出した固体を濾別し、
5 濾液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解した。

(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.48 g)、トリエチルアミン (1.12 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を
10 加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：1、続いて酢酸エチルで溶出) で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：1、続いて酢酸エチルで溶出) で精製した。酢酸エチル
15 (20 mL) に溶解し、活性炭を加えて終夜攪拌した。活性炭を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより、標題化合物 (1.60 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s),
2.24 (3H, s), 3.40-4.45 (8H, m), 4.39 (2H, q, J=7.9 Hz), 4.88 (1H, d, J=13.2 Hz), 5.05 (1H, d, J=13.2 Hz), 6.66 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.38-
20 7.50 (3H, m), 7.87 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.36 (1H, d, J=5.6 Hz).

25 合成例 30

〔(2S)-1-[[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]-2-ピロリジニル]メチル アセテート



炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考合成例31で得られた (S)-2-ピロリジニルメチル アセテート塩酸塩 (0.90 g) を添加した。トリエチルアミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.84 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60℃で1日間、室温で2日間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：1、続いて酢酸エチルで溶出) で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=3：1、続いて酢酸エチル、続いてアセトン：酢酸エチル=1：4、続いて2：3で溶出) で精製することにより、標題化合物 (0.80 g) を淡黄色アモルファス状固体として得た。

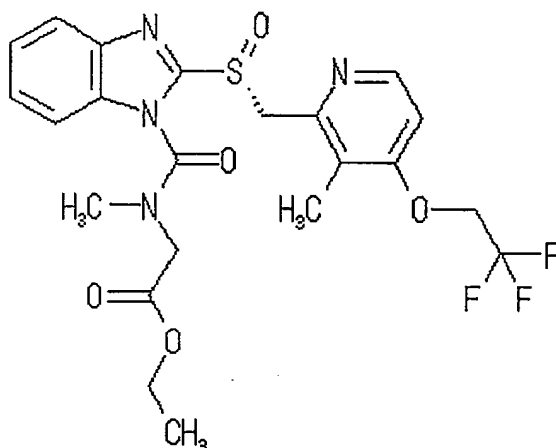
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.80-2.30 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.39 (1H, m), 3.50-3.62 (1H, m), 4.20-4.45 (4H, m), 4.58 (1H, m), 4.

8.9 (1H, d, J=13.5 Hz), 4.96 (1H, d, J=13.5 Hz), 6.65 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.36-7.48 (3H, m), 7.89 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.38 (1H, d, J=5.9 Hz).

5

合成例 31

エチル [メチル [[(R) - 2 - [[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] アセテート



炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、サルコシンエチルエステル塩酸塩 (0.77 g) を添加した。トリエチルアミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (33 mL) に溶解した。(R) - 2 - [[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩 (1.37 g)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、

15

20

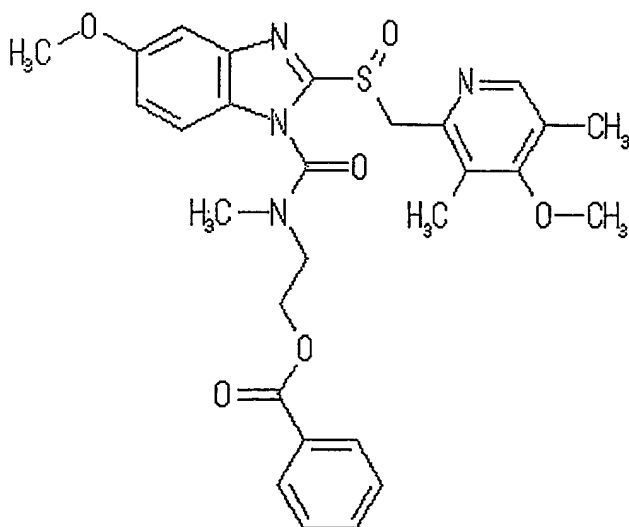
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１、続いて酢酸エチルで溶出）で精製することにより、標題化合物（０．４０ｇ）を黄色アモルファス状固体として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.24 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.70–4.30 (2H, br), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.82–5.10 (2H, br), 6.63 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.34–7.52 (2H, m), 7.70–7.90 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$).

10

合成例 32

2-[[[5-メトキシ-2-[[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] カ
15 ルボニル] (メチル) アミノ] エチル ベンゾエート



炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.344 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に氷冷下、ピリジン (0.281 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を滴下し、 0°C で 30 分間攪拌した。反応液に参考合成例 5 で得られ
20 た 2- (メチルアミノ) エチル ベンゾエート塩酸塩 (0.750 g) を添加した。トリエチルアミン (0.485 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL)

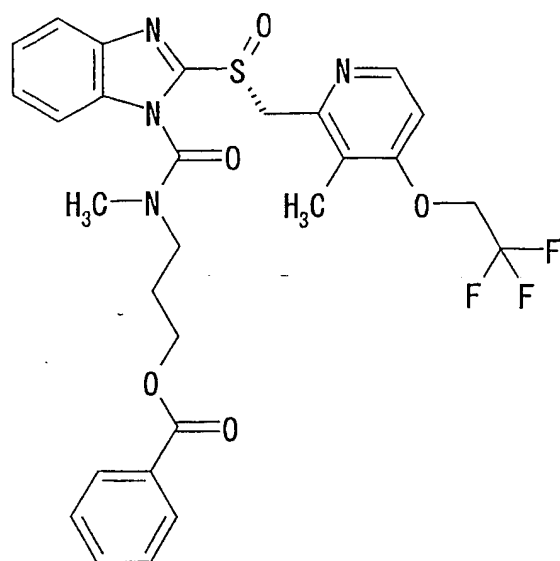
を添加後、0℃で1時間、室温で30分間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、
 残留物に水(30 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。酢酸エチ
 ル層を飽和食塩水(30 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃
 縮した。得られた油状物をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、5-メトキ
 シー-2-[[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スル
 フィニル]-1H-ベンゾイミダゾール(1.0 g)、トリエチルアミン(0.
 808 mL)、4-ジメチルアミノピリジン(0.071 g)のテトラヒドロフ
 ラン溶液(10 mL)に加え、40℃で18時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し
 た後、残留物に水(30 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。酢
 酸エチル層を飽和食塩水(30 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
 減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘ
 キサン=1：1、続いて酢酸エチルで溶出)で精製し、標題化合物と2-

[[[6-メトキシ-2-[[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジ
 ル) メチル] スルフィニル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル] カルボニ
 ル] (メチル) アミノ] エチル ベンゾエートの1：1混合物(1.50 g)を
 淡黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.05-2.35 (6H, m), 3.00-3.
 30 (3H, br), 3.60-4.40 (8H, m), 4.60-5.10
 (4H, m), 6.80-7.00 (2H, m), 7.20-7.70 (4H,
 m), 7.95-8.25 (3H, m).

合成例33

3-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフ
 ルオロエトキシ)-2-ピリジル] メチル] スルフィニル]-1H-ベンゾイミ
 ダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] プロピル ベンゾエート



炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.582 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に氷冷下、ピリジン（0.485 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考合成例32で得られた3-（メチルアミノ）プロピル ベンゾエート塩酸塩（1.38 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（40 mL）を加え、酢酸エチル（80 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（25 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.63 g）、トリエチルアミン（1.23 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.054 g）を添加し、60℃で4時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（40 mL）を加え、酢酸エチル（80 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2、続いて1：1で溶出）で精製することにより、標題化合物（1.26 g）を黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）：2.21（3H, s）, 2.20–2.30（2H, bm）, 3.06（3H, bs）, 3.60–3.75（2H, bm）, 4.

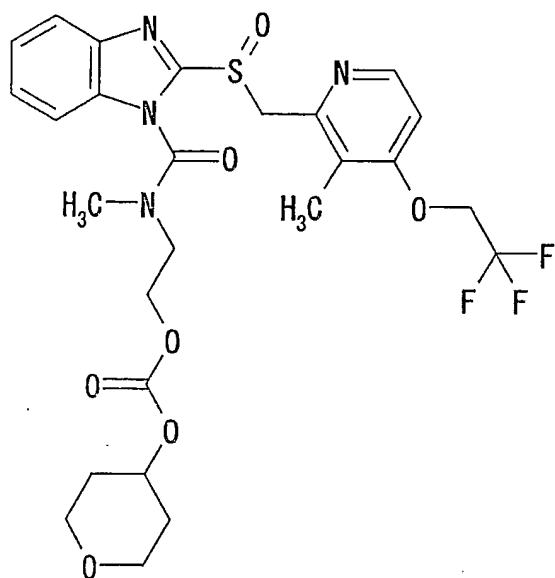
3.6 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 4.30–4.50 (2H, bm), 4.80–5.15 (2H, bm), 6.62 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 7.26–7.44 (5H, m), 7.54 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.93–8.03 (2H, bm), 8.35 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

5

合成例 34

2-〔メチル〔〔2-〔〔〔3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル〕メチル〕スルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール-1-イル〕カルボニル〕アミノ〕エチル テトラヒドロピラン-4-イル カーボネート

10



炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.582 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0.485 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、20分間攪拌後、参考合成例17で得られた2-(メチルアミノ)エチル テトラヒドロピラン-4-イル カーボネート塩酸塩 (1.43 g) を添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (80 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。2-〔〔〔3-メチ

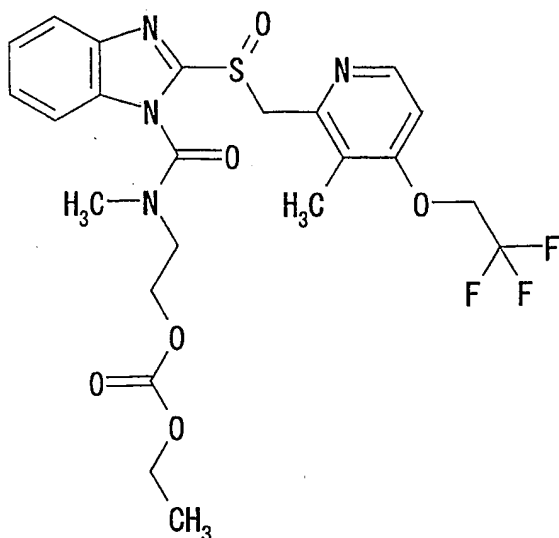
20

ル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スル
 フィニル]-1H-ベンズイミダゾール(1.63g)、トリエチルアミン(1.
 23mL)、4-ジメチルアミノピリジン(0.027g)を添加し、60℃で
 17.5時間撹拌した。減圧濃縮後、残留物に水(50mL)を加え、酢酸エチ
 5 ル(120mL)で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水(30mL)で洗浄後、
 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2、続いて1:1で溶出)
 で精製した。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサ
 ン=1:1、続いて2:1で溶出)で精製した。ジエチルエーテルより結晶化す
 10 ることにより、標題化合物(1.23g)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.64-1.81 (2H, m), 1.92-2.
 03 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.40
 -4.30 (2H, br), 3.46-3.59 (2H, m), 3.87-3.
 99 (2H, m), 4.39 (2H, q, $J=7.9\text{Hz}$), 4.45 (2H,
 15 m), 4.77-5.15 (3H, m), 6.65 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$),
 7.35-7.50 (3H, m), 7.85 (1H, m), 8.36 (1
 H, d, $J=5.4\text{Hz}$).

合成例35

20 エチル 2-[メチル[[2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフ
 ルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミ
 ダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル カーボネート



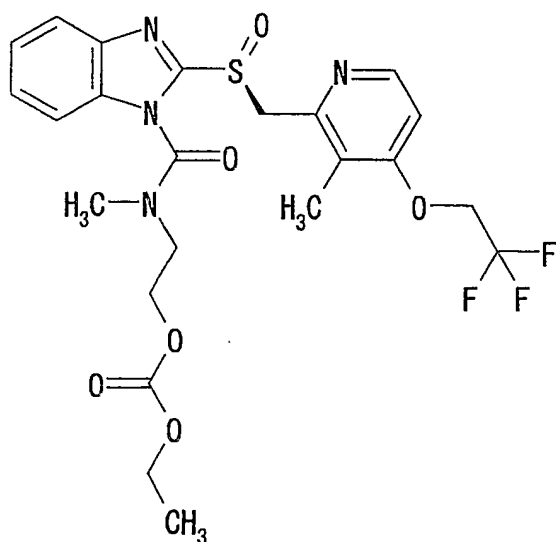
炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.582 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に氷冷下、ピリジン（0.485 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例14で得られたエチル 2-（メチルアミノ）エチル カーボネート塩酸塩（1.10 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（30 mL）を加え、酢酸エチル（80 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.63 g）、トリエチルアミン（1.23 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.054 g）を添加し、60℃で14時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（40 mL）を加え、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2、続いて1：1で溶出）で精製した。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1、続いて2：1で溶出）で精製することにより、標題化合物（1.27 g）を黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.2

3 (3H, s), 3.09 (3H, bs), 3.50–4.76 (4H, br),
 4.21 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.38 (2H, q, J=7.9 Hz),
 4.84–5.14 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.6 Hz),
 7.36–7.46 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=7.2 Hz),
 8.34 (1H, d, J=5.6 Hz).

合成例 36

エチル 2- [メチル [[(S) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-
 トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベン
 ズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート



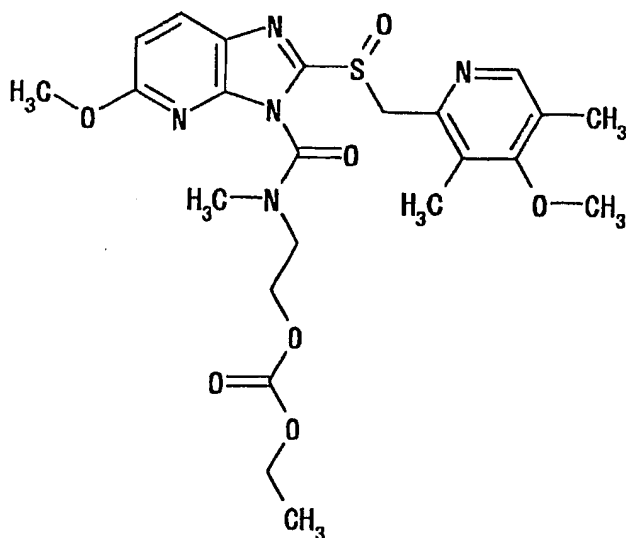
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.582 g) のテトラヒドロフラン溶液
 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0.485 mL) のテトラヒドロフラン溶液
 (1 mL) を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考合成例 14 で得られたエチ
 ル 2- (メチルアミノ) エチル カーボネート塩酸塩 (1.10 g) を添加し
 た。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を
 滴下後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (30 mL) を加え、
 酢酸エチル (80 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (30 mL) で
 洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロ
 フラン (20 mL) に溶解した。(S) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2,
 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-

ベンズイミダゾール (1.15 g)、トリエチルアミン (0.87 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.035 g) を添加し、60℃で12時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：2、続いて1：1で溶出) で精製した。ジエチルエーテルより結晶化することにより、標題化合物 (0.40 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.23 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.50–4.56 (4H, br), 4.22 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=7.9\text{ Hz}$), 4.84–5.14 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.34–7.50 (3H, m), 7.85 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

合成例 37

エチル 2-[[[5-メトキシ-2-[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-3-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート



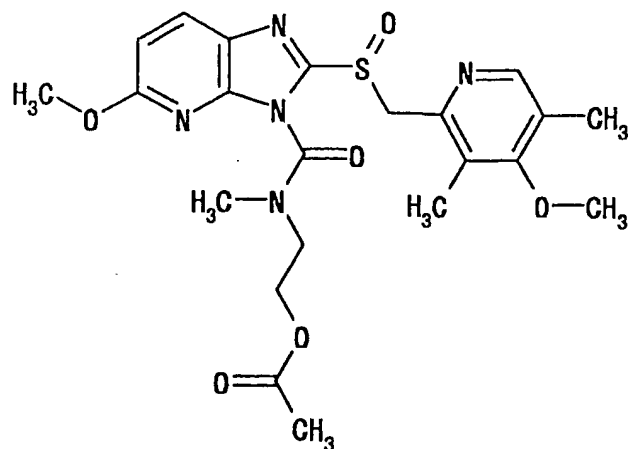
炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.582 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に氷冷下、ピリジン（0.485 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例14で得られたエチル 2-（メチルアミノ）エチル カーボネート塩酸塩（1.10 g）を添加した。

5 トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で2.5時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（30 mL）を加え、酢酸エチル（80 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。特開昭63-146882に記載の方法で合成した5-メトキシ-2-[[（4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル）メチル]スルフィニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン（1.44 g）、トリエチルアミン（1.16 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.049 g）を添加し、60℃で6時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（30 mL）を加え、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：2、続いて1：1で溶出）で精製した。ジエチルエーテルより結晶化することにより、標題化合物（0.721 g）を無色固体として得た。

15 ¹H-NMR（CDCl₃）：1.25-1.34（3H, m）, 2.23（6H, s）, 3.15, 3.32（合計3H, s）, 3.72（3H, s）, 3.90-4.53（9H, m）, 4.86（1H, d, J=13.4 Hz）, 4.95（1H, d, J=13.4 Hz）, 6.79（1H, d, J=8.7 Hz）, 7.95（1H, d, J=8.7 Hz）, 8.22（1H, s）.

25 合成例38

2-[[[5-メトキシ-2-[[（4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル）メチル]スルフィニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]カルボニル]（メチル）アミノ]エチル アセテート



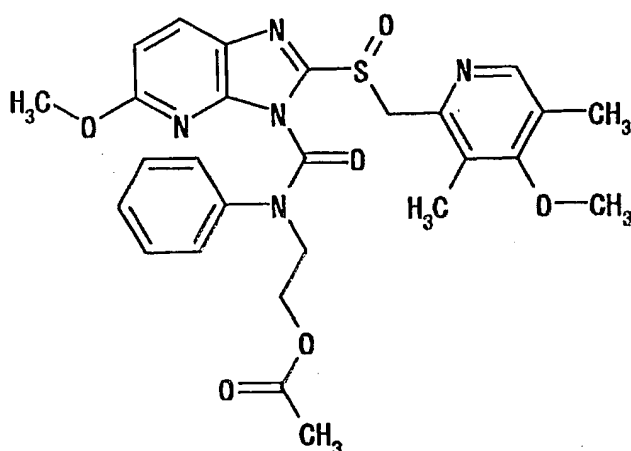
炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.582 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に氷冷下、ピリジン（0.485 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例2で得られた2-（メチルアミノ）エチル アセテート塩酸塩（0.922 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（30 mL）を加え、酢酸エチル（80 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（10 mL）に溶解した。特開昭63-146882に記載の方法で合成した5-メトキシ-2-[[（4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル）メチル]スルフィニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン（0.85 g）、トリエチルアミン（0.70 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.025 g）を添加し、60℃で5時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（30 mL）を加え、酢酸エチル（90 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2、続いて1：1で溶出）で精製した。ジエチルエーテルより結晶化することにより、標題化合物（0.173 g）を無色固体として得た。

¹H-NMR（CDCl₃）：2.04, 2.09（合計3H, s）, 2.24（6H, s）, 3.13, 3.30（合計3H, s）, 3.45-3.97（2H, m）, 3.72（3H, s）, 3.97（3H, s）, 4.15-4.50

(2H, m), 4.85 (1H, d, $J=13.1$ Hz), 4.96 (1H, d, $J=13.1$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.22 (1H, s).

5 合成例 39

2-[[[5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]カルボニル](フェニル)アミノ]エチル アセテート



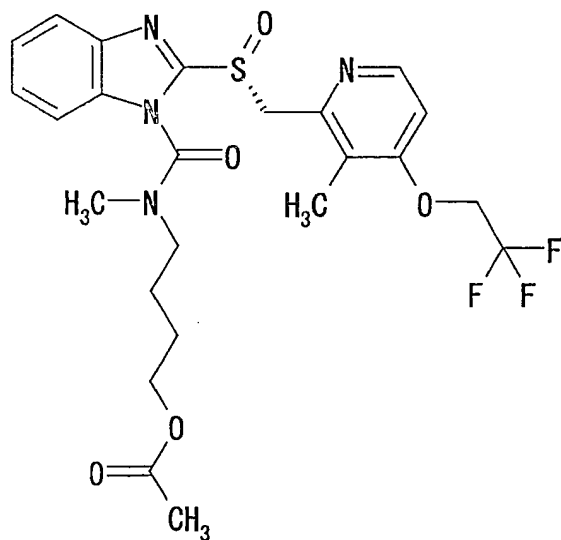
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.291 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に氷冷下、ピリジン (0.243 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考例 27 で得られた 2-アニリノエチル アセテート塩酸塩 (0.647 g) を添加した。トリエチルアミン (0.419 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で 3 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解した。特開昭 63-146882 に記載の方法で合成した 5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (0.867 g)、トリエチルアミン (0.697 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.020 g) を添加し、60℃で10時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (20 mL) を

加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（15 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1で溶出）で精製した。ジエチルエーテルより結晶化することにより、標題化合物（0.311 g）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.96 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.12–4.52 (4H, m), 4.78–5.22 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.02–7.18 (3H, m), 7.32–7.48 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.26 (1H, s).

合成例 40

4- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] ブチル アセテート



炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.59 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に氷冷下、ピリジン（0.49 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例37で得られた4-（メチルアミノ）ブチル アセテート塩酸塩（1.08 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で

3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチル-4-（2, 2, 2-トリフル

5 オロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダ

ゾール（1.02 g）、トリエチルアミン（0.77 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（触媒量）を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に

水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽

和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、

10 残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝

1：2、続いて1：1で溶出）で精製することにより、標題化合物（0.93 g）を黄色アモルファス状固体として得た。

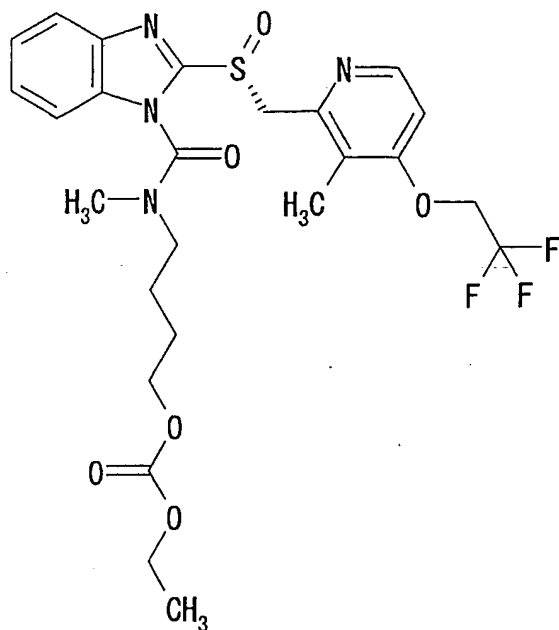
¹H-NMR（CDCl₃）：1.65-1.85（4H, m）, 2.03（3H, s）, 2.23（3H, s）, 3.02（3H, bs）, 3.45-3.6

15 3（2H, m）, 4.03-4.13（2H, m）, 4.37（2H, q, J=

7.8 Hz）, 4.85-5.13（2H, m）, 6.64（1H, d, J=5.6 Hz）, 7.36-7.46（3H, m）, 7.84（1H, d, J=8.4 Hz）, 8.35（1H, d, J=5.6 Hz）.

20 合成例41

エチル 4-[メチル[[（R）-2-[[[3-メチル-4-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]ブチル カーボネート



炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.59 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に氷冷下、ピリジン（0.49 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例39で得られたエチル

4-（メチルアミノ）ブチル カーボネート塩酸塩（1.27 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン

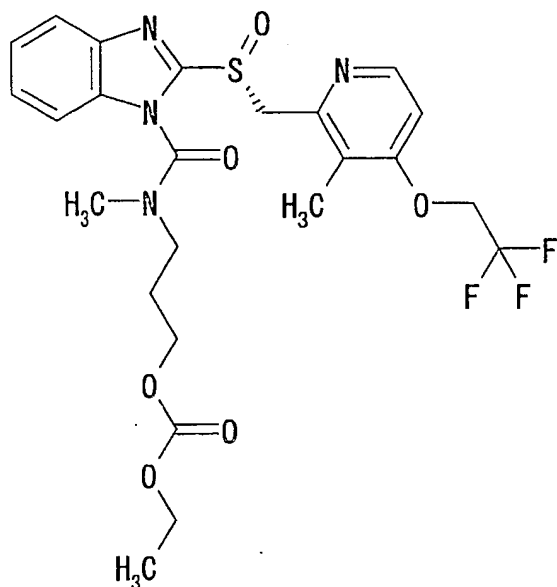
（20 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.26 g）、トリエチルアミン（0.95 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（触媒量）を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：2、続いて1：1で溶出）で精製することにより、標題化合物（1.08 g）を黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR（CDCl₃）：1.31（3H, t, J=7.2 Hz）, 1.7

3-1. 91 (4H, m), 2. 23 (3H, s), 3. 01 (3H, bs),
 3. 50-3. 62 (2H, m), 4. 15-4. 22 (4H, m), 4. 38
 (2H, q, J=7.8 Hz), 4. 87-5. 13 (2H, m), 6. 64
 (1H, d, J=5.4 Hz), 7. 35-7. 46 (3H, m), 7. 83
 (1H, d, J=7.8 Hz), 8. 35 (1H, d, J=5.4 Hz).

合成例 42

エチル 3- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチルー4- (2, 2, 2
 -トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベ
 ンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] プロピル カーボネート



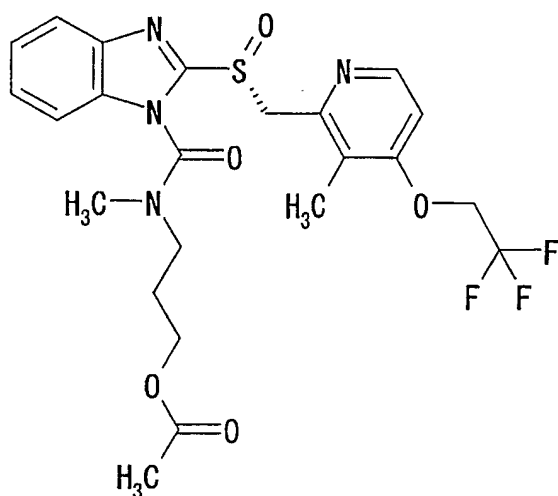
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.59 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0.49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例 44 で得られたエチル 3- (メチルアミノ) プロピル カーボネート塩酸塩 (1.18 g) を添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R) - 2- [[[3-メチルー4- (2, 2, 2

ートリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール (1.10 g)、トリエチルアミン (0.83 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2、続いて1:1で溶出) で精製することにより、標題化合物 (0.88 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.10-2.20 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.02 (3H, bs), 3.55-3.77 (2H, m), 4.14-4.30 (4H, m), 4.37 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.83-5.13 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.35-7.46 (3H, m), 7.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.35 (1H, d, J=5.6 Hz).

合成例 43

3-[メチル[[(R) - 2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] プロピル アセテート



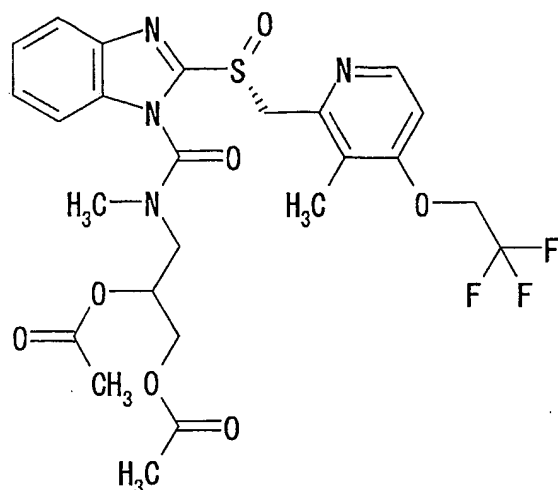
炭酸ビス (トリクロロメチル) (1.19 g) のテトラヒドロフラン溶液 (4

0 mL) に氷冷下、ピリジン (0.95 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考合成例 42 で得られた 3- (メチルアミノ) プロピル アセテート塩酸塩 (1.90 g) を添加した。トリエチルアミン (1.68 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を滴下後、室温で 3 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解した。 (R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (1.99 g)、トリエチルアミン (1.50 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加し、60 °C で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2、続いて 1:1 で溶出) で精製することにより、標題化合物 (1.22 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.97 (3H, s), 2.05-2.15 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.03 (3H, bs), 3.42-3.72 (2H, m), 4.10-4.22 (2H, m), 4.37 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.85-5.13 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.24-7.44 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.35 (1H, d, J=5.6 Hz).

合成例 44

3- [メチル [[(R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] プロパン-1, 2-ジイル ジアセテート



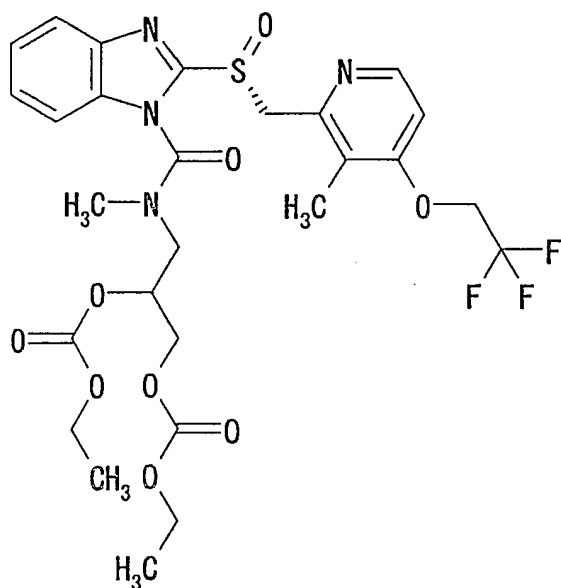
炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.59 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に氷冷下、ピリジン（0.49 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例46で得られた3-（メチルアミノ）プロパン-1,2-ジイル ジアセテート塩酸塩（1.35 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.27 g）、トリエチルアミン（0.96 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（触媒量）を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：2、続いて1：1で溶出）で精製することにより、標題化合物（0.64 g）を黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR（CDCl₃）：2.05（3H, s）, 2.13（3H, s）, 2.23（3H, s）, 3.07（3H, bs）, 3.42-3.95（2H, m）, 4.06-4.43（2H, m）, 4.38（2H, q, J=7.8 Hz）

z), 4.85–5.05 (2H, m), 5.42–5.50 (1H, m), 6.63–6.66 (1H, m), 7.38–7.51 (3H, m), 7.78–7.85 (1H, m), 8.33–8.36 (1H, m).

5 合成例 45

ジエチル 3- [メチル [[(R) -2- [[[3-メチルー4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] プロパン-1, 2-ジイル ビスカーボネート



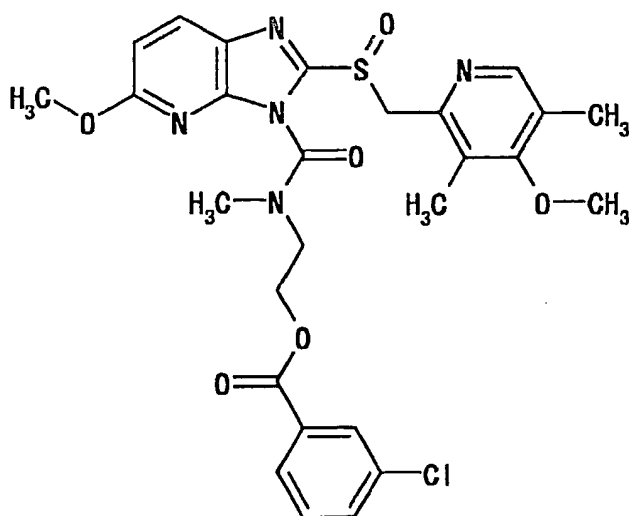
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.59 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0.49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考合成例 47 で得られたジエチル 3- (メチルアミノ) プロパン-1, 2-ジイル ビスカーボネート塩酸塩 (1.71 g) を添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R) -2- [[[3-メチルー4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スル

フィニル] - 1H-ベンズイミダゾール (1.53 g)、トリエチルアミン (1.16 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加し、60°Cで終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2、続いて1:1で溶出) で精製することにより、標題化合物 (1.42 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28-1.34 (6H, m), 2.22 (3H, s), 3.07 (3H, bs), 3.42-4.60 (10H, m), 4.85-5.08 (2H, m), 5.30-5.42 (1H, m), 6.62-6.64 (1H, m), 7.37-7.42 (3H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 8.32-8.35 (1H, m).

合成例 46

2-[[[5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]カルボニル](メチル)アミノ]エチル 3-クロロベンゾエート



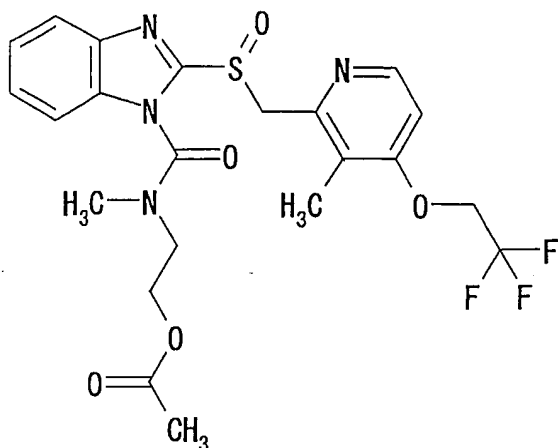
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.194 g) のテトラヒドロフラン溶液 (7 mL) に氷冷下、ピリジン (0.162 mL) のテトラヒドロフラン溶液

(1 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考例 7 で得られた 2- (メチルアミノ) エチル 3-クロロベンゾエート塩酸塩 (0.50 g) を添加した。トリエチルアミン (0.279 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で 2.5 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (15 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解した。特開昭 63-146882 に記載の方法で合成した 5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (0.445 g)、トリエチルアミン (0.357 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.012 g) を添加し、60℃ で 14 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (70 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン= 1:2、続いて 1:1 で溶出) で精製することにより、標題化合物 (0.360 g) を無色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.21 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.32, 3.38 (合計 3H, s), 3.72 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.92-4.09 (2H, m), 4.50-4.73 (2H, m), 4.87 (1H, d, J=13.4 Hz), 4.94 (1H, d, J=13.4 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.8 Hz)、7.36 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.80-8.03 (3H, m), 8.20 (1H, s).

合成例 47

2- [メチル [[2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート



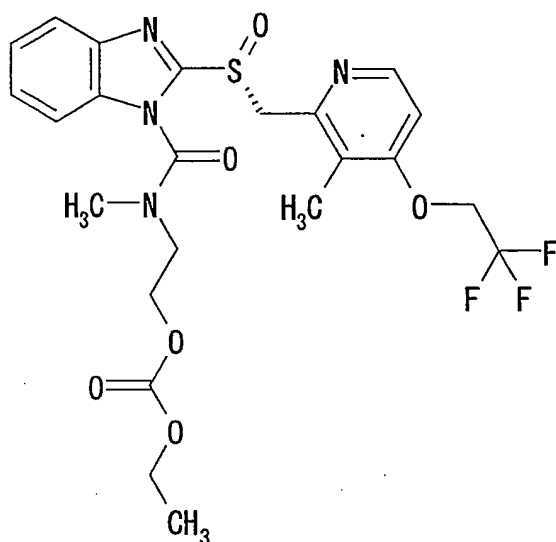
炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.582 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に氷冷下、ピリジン（0.485 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考合成例2で得られた2-（メチルアミノ）エチル アセテート塩酸塩（0.922 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で2.5時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（40 mL）を加え、酢酸エチル（80 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（25 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（15 mL）に溶解した。2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.10 g）、トリエチルアミン（0.84 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.036 g）を添加し、60℃で4.5時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（40 mL）を加え、酢酸エチル（80 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：1、続いて2：1で溶出）で精製することにより、標題化合物（1.18 g）を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.10 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.09 (3H, bs), 3.60-4.00 (2H, br), 4.25-4.50 (2H, m), 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.84-5.18 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.36-7.48

(3 H, m) , 7. 8 5 (1 H, d, J = 7. 8 H z) , 8. 3 5 (1 H, d, J = 5. 6 H z) .

合成例 4 8

5 エチル 2- [メチル [(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート



(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (130 g)、トリエチルアミン (63.8 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.86 g)、参考合成例 34 で得た 2- [(クロロカルボニル) (メチル) アミノ] エチル エチル カーボネート (84.8 g) のテトラヒドロフラン (813 mL) 溶液を 45-50℃ で 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水 (300 mL) を加え、酢酸エチル (700 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (300 mL) で 3 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム (130 g) と活性炭 (13 g) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮した後、残留物をトリエチルアミン (0.49 mL) を含むジエチルエーテル (600 mL) に溶かし、減圧濃縮した。この操作をさらに 2 回繰り返した。得られた油状物をトリエチルアミン (2.45 mL) を含むエタノール (200 mL) に溶かし、氷冷下、水 (120 mL) を滴下した。析出し

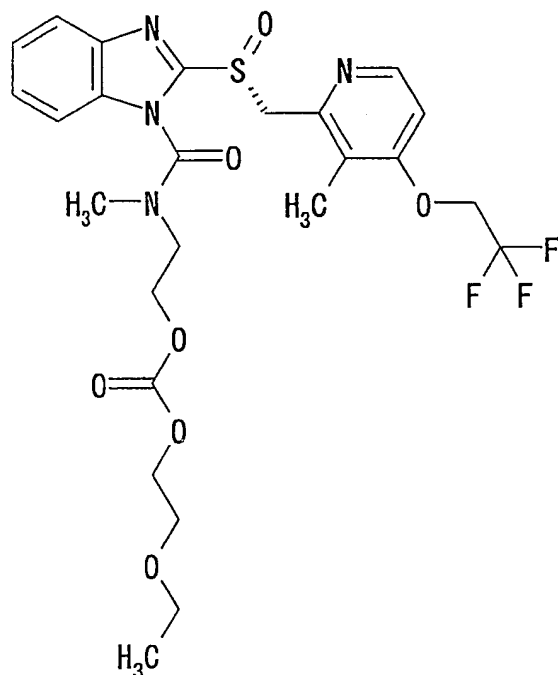
た結晶を濾取し、氷冷したエタノール-水（体積比1：1，150mL）で3回洗淨し、乾燥することにより、標題化合物（172.2g）を無色固体として得た。¹H-NMR（CDCl₃）は合成例14で得られた化合物と同一のチャートを示した。

5

合成例49

2-エトキシエチル 2-〔メチル〔〔(R)-2-〔〔3-メチル-4-
 (2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル〕メチル〕スルフィニ
 ル〕-1H-ベンズイミダゾール-1-イル〕カルボニル〕アミノ〕エチル カ
 ーボネート

10



炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.43g）のテトラヒドロフラン溶液（20mL）に氷冷下、ピリジン（0.35mL）のテトラヒドロフラン溶液（1mL）を滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、参考合成例48で得られた2-エトキシエチル 2-（メチルアミノ）エチル カーボネート塩酸塩（0.82g）を添加した。トリエチルアミン（0.60mL）のテトラヒドロフラン溶液（1mL）を滴下後、室温で3日間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50mL）を加え、酢酸エチル（50mL）で抽出した。酢酸エチル層を0.2N塩酸（20mL）、飽和食塩水（50mL）で洗淨後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

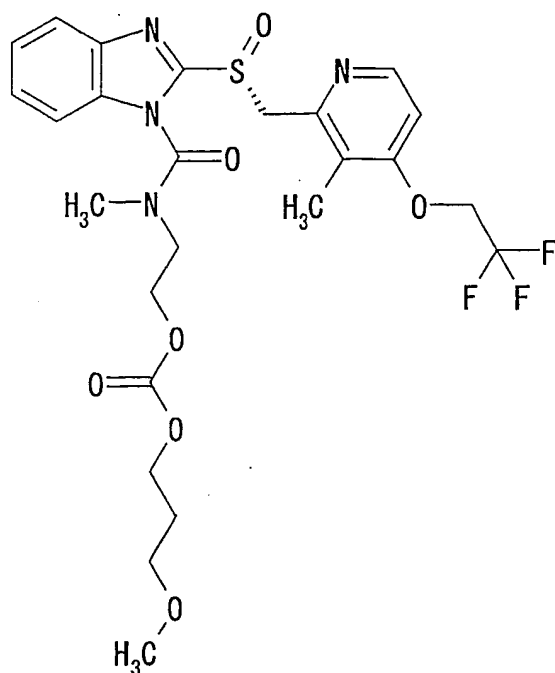
15

減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。（R）-2-
 - [[[3-メチル-4-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール（1.11 g）、トリ
 エチルアミン（0.63 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.037 g）
 5 を添加し、60℃で6時間、室温で11時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水
 （50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和
 食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、
 残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝
 3：7、続いて酢酸エチル：ヘキサン＝7：3で溶出）で精製することにより、
 10 標題化合物（1.39 g）を黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.19 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.2
 3 (3H, s), 3.09 (3H, bs), 3.40-4.20 (2H, br),
 3.53 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.63-3.69 (2H, m), 4.
 27-4.34 (2H, m), 4.39 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.4
 15 7 (2H, m), 4.80-5.20 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=
 5.6 Hz), 7.30-7.52 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=7.
 5 Hz), 8.35 (1H, d, J=5.6 Hz).

合成例 50

20 3-メトキシプロピル 2- [メチル [[(R) -2- [[[3-メチル-4
 -（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル] メチル] スルフィニ
 ル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カ
 ーボネート



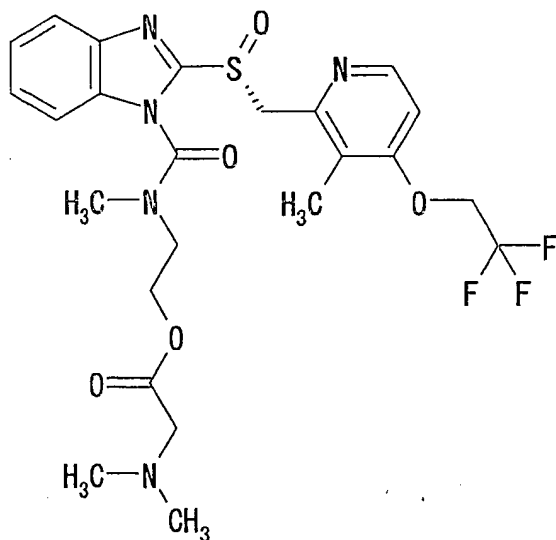
炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.53 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に氷冷下、ピリジン（0.44 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、5分間攪拌後、参考合成例49で得られた3-メトキシプロピル 2-（メチルアミノ）エチル カーボネート塩酸塩（0.82 g）を添加した。トリエチルアミン（0.75 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を0.2 N塩酸（20 mL）、飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.11 g）、トリエチルアミン（0.63 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.037 g）を添加し、60℃で6時間、室温で6時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝3：7、続いて酢酸エチル：ヘキサン＝7：3で溶出）で精製した。ジエチルエーテルから結晶化することにより、標題化合物（0.70 g）を無色固体として

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 94 (2H, quintet, $J=6.2\text{ Hz}$), 2. 23 (3H, s), 3. 09 (3H, bs), 3. 31 (3H, s),
 3. 40–4. 20 (2H, br), 3. 44 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$),
 4. 25 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 4. 38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$),
 4. 44 (2H, m), 4. 80–5. 20 (2H, m), 6. 64 (1
 H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7. 35–7. 48 (3H, m), 7. 83 (1H,
 d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8. 34 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

合成例 51

2- [メチル [[(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル N, N-ジメチルグリシネート



参考合成例 50 で得られた 2- (メチルアミノ) エチル N, N-ジメチルグリシネート二塩酸塩 (1. 06 g) をテトラヒドロフラン (40 mL) に加えてしばらく攪拌した後、炭酸ビス (トリクロロメチル) (0. 77 g) を加えた。氷冷した後、トリエチルアミン (2. 17 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。析出した固体を濾別した後、酢酸エチル (80 mL) を加え、氷冷した炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、飽和

食塩水 (50 mL×2) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2-

[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリ
 5 エチルアミン (0.63 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.037 g)

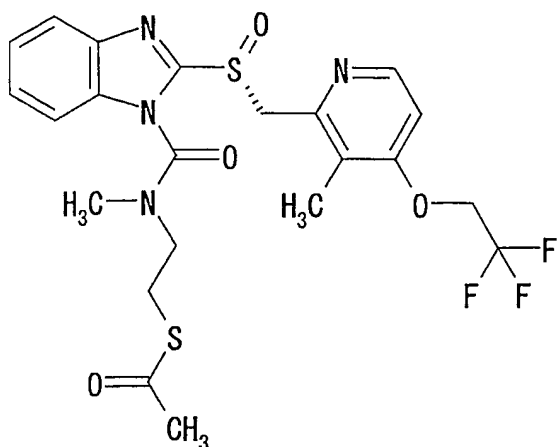
を添加し、60℃で6時間、室温で3日間攪拌した。4-ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60℃でさらに6時間攪拌した。減圧濃縮後、残
 留物に炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL)

で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネ
 10 シウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1、続いて酢酸エチル、続いてメタノー
 ル:酢酸エチル=1:19で溶出) で精製した。ジエチルエーテルから結晶化す
 ることにより、標題化合物 (0.41 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.23 (3H, s), 2.35 (6H, s),
 15 3.08 (3H, bs), 3.21 (2H, s), 3.50-4.20 (2H,
 br), 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.44 (2H, m), 4.
 80-5.18 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.3
 6-7.48 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.35
 (1H, d, J=5.6 Hz).

合成例 52

S-[2-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-
 トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベン
 ズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル]チオアセテート



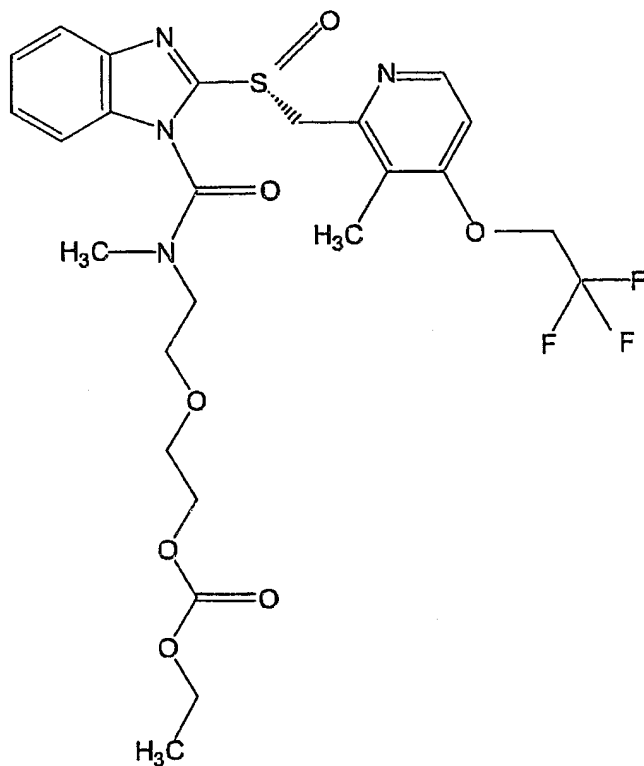
参考合成例 51 で得られた S-[2-(メチルアミノ)エチル] チオアセテート塩酸塩 (0.75 g) をテトラヒドロフラン (30 mL) に加えてしばらく攪拌した後、炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.66 g) を加えた。氷冷した後、トリエチルアミン (1.85 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を滴下し、氷冷下で 30 分間、室温で 30 分間攪拌した。析出した固体を濾別し、濾液に酢酸エチル (50 mL) を加え、氷冷した 0.2 N 塩酸 (20 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (0.96 g)、トリエチルアミン (0.54 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.032 g) を添加し、60℃で 6 時間、室温で 8 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン：ヘキサン=3：7、続いてアセトン：ヘキサン=7：3 で溶出) で精製することにより、標題化合物 (1.19 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.23 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.22 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.67 (2H, m), 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.80-5.20 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.35-7.50

(3H, m), 7.83 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

合成例 53

5. エチル 2-[2-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エトキシ]エチル カーボネート



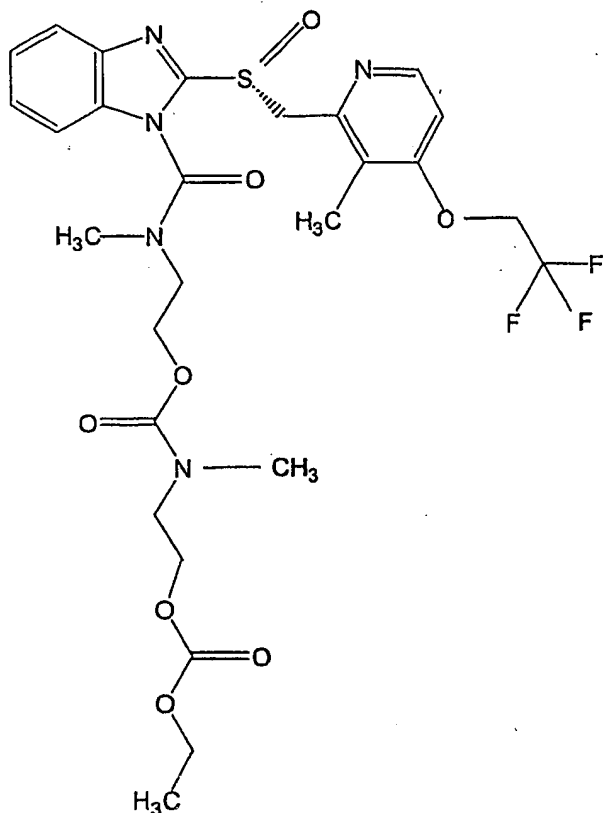
炭酸ビス(トリクロロメチル) (1.19 g) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) に氷冷下、ピリジン (0.95 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例52で得られたエチル 2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]エチル カーボネート塩酸塩 (2.73 g) を添加した。トリエチルアミン (1.68 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を滴下後、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水

(100 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチルー4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (2.80 g)、トリエチルアミン (2.11 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2、続いて1:1で溶出) で精製することにより、標題化合物 (2.19 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.24 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.38-3.80 (6H, m), 4.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.27-4.34 (2H, m), 4.38 (2H, q, J=8.4 Hz), 4.83-5.30 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.35-7.50 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.36 (1H, d, J=5.7 Hz).

合成例 54

エチル 2-[メチル[[2-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチルー4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エトキシ]カルボニル]アミノ]エチル カーボネート



炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.59 g）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に氷冷下、ピリジン（0.49 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例53で得られたエチル 2- [メチル [[2-（メチルアミノ）エトキシ] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート塩酸塩（1.71 g）を添加した。トリエチルアミン（0.84 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。

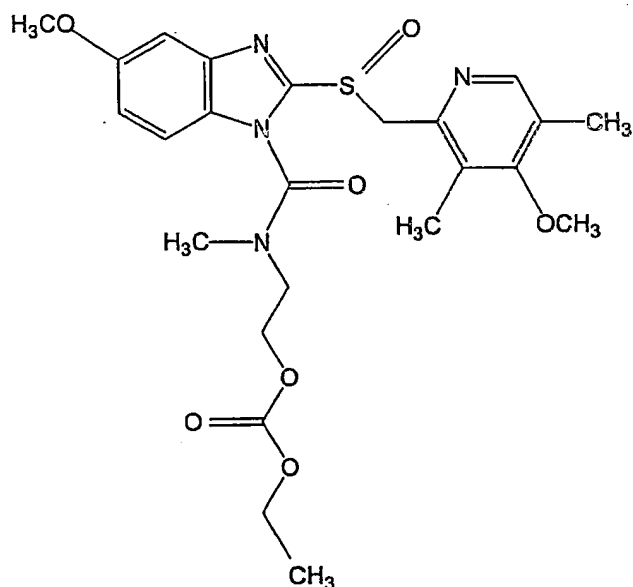
(R) - 2- [[[3-メチル-4-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール（1.59 g）、トリエチルアミン（1.20 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（触媒量）を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２、続いて
１：１で溶出）で精製することにより、標題化合物（１．６２ｇ）を黄色アモル
ファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1. 24-1. 31 (3H, m), 2. 24 (3H,
b s), 2. 97-2. 99 (3H, m), 3. 10 (3H, b s), 3. 55
-3. 58 (2H, m), 4. 09-4. 50 (10H, m), 4. 88-5.
08 (2H, m), 6. 65 (1H, t, J=5. 7Hz), 7. 36-7. 4
8 (3H, m), 7. 85 (1H, d, J=6. 9Hz), 8. 36 (1H, d,
J=5. 7Hz).

合成例 55

エチル 2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチ
ル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-
イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート



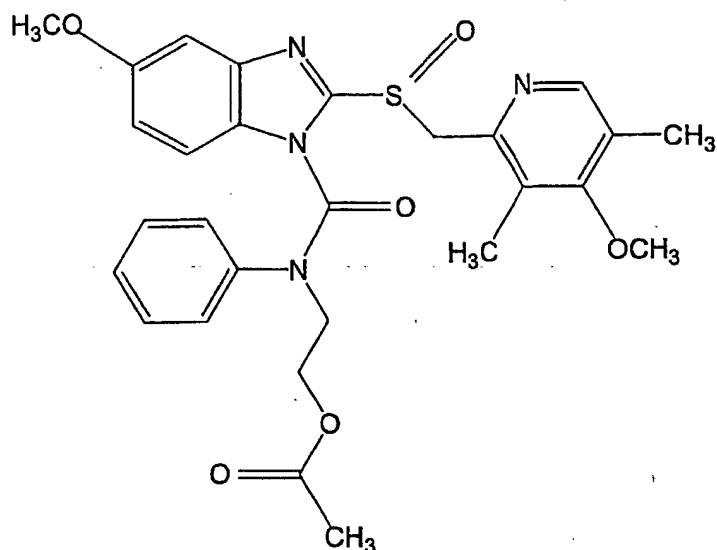
炭酸ビス（トリクロロメチル）（０．２９１ｇ）のテトラヒドロフラン溶液
（１０ｍＬ）に氷冷下、ピリジン（０．２４３ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液
（１ｍＬ）を滴下した。氷冷下、１時間攪拌後、参考例１４で得られたエチル
２-（メチルアミノ）エチル カーボネート塩酸塩（０．５５１ｇ）を添加した。

トリエチルアミン (0.418 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (15 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解した。5-メトキシ-2-[[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (0.817 g)、トリエチルアミン (0.661 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.012 g) を添加し、60℃で12時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2、続いて1:1で溶出) で精製することにより、標題化合物とエチル 2-[[[6-メトキシ-2-[[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネートの3:2の混合物 (0.92 g) を淡黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.27-1.34 (3H, m), 2.10-2.30 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.99-3.23 (3H, m), 3.40-3.85 (2H, m), 3.69 (6/5H, s), 3.71 (9/5H, s), 3.86 (6/5H, s), 3.88 (9/5H, s), 4.14-4.25 (2H, m), 4.38-4.60 (2H, m), 4.82-5.06 (2H, m), 6.92-7.08 (7/5H, m), 7.33 (3/5H, d, J=9.0 Hz), 7.66 (1H, m), 8.21 (1H, s).

合成例 56

2-[[[5-メトキシ-2-[[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] (フェニル) アミノ] エチル アセテート



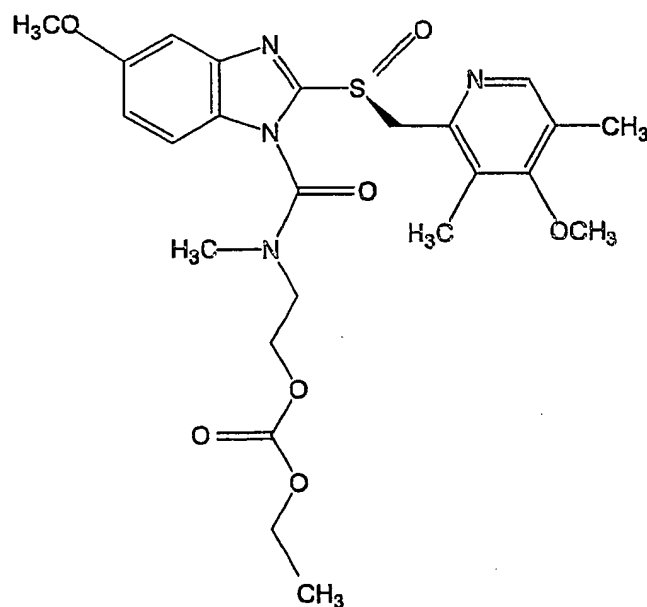
炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.291 g）のテトラヒドロフラン溶液（10 mL）に氷冷下、ピリジン（0.243 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例27で得られた2-アニリノエチル アセテート塩酸塩（0.647 g）を添加した。トリエチルアミン（0.419 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（20 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（15 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（10 mL）に溶解した。5-メトキシ-2-[[（4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル）メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（0.829 g）、トリエチルアミン（0.669 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.012 g）を添加し、60℃で14時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（40 mL）を加え、酢酸エチル（80 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（15 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2で溶出）で精製することにより、標題化合物と2-[[[6-メトキシ-2-[[（4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル）メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]（フェニル）アミノ]エチル アセテートの1：1の混合物（1.10 g）を無色アモルファス状

固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 99 (3H, s), 2. 19 (1. 5H, s),
 2. 21 (1. 5H, s), 2. 25 (3H, s), 3. 70 (1. 5H, s),
 3. 71 (3H, s), 3. 78 (1. 5H, s), 3. 84 (1. 5H, s),
 4. 15–4. 56 (4H, m), 4. 74–4. 80 (1H, m), 4. 91
 –4. 98 (1H, m), 6. 83–6. 91 (1. 5H, m), 7. 04–7.
 19 (3. 5H, m), 7. 25–7. 53 (2. 5H, m), 7. 51 (0.
 5H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 8. 25 (1H, s).

合成例 57

エチル 2-[[[(S)-5-メトキシ-2-[[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート



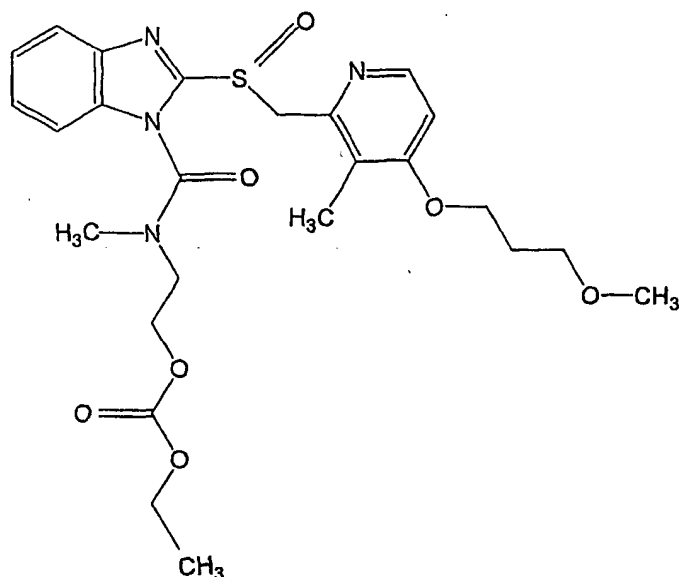
特表平10-504290の合成例1に記載の方法で合成した (S)-5-メトキシ-2-[[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1. 34 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に参考例34で得られた 2-[(クロロカルボニル) (メチル) アミノ] エチル エチル カーボネート (0. 9 mL)、トリエチルアミン

(1.08 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.010 g) を添加し、60°C で6時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2、続いて1:1で溶出) で精製することにより、標題化合物とエチル 2-[[[(S)-6-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネートの3:2の混合物 (0.92 g) を淡黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.25–1.34 (3H, m), 2.10–2.30 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.99–3.23 (3H, m), 3.40–3.85 (2H, m), 3.69 (6/5H, s), 3.71 (9/5H, s), 3.86 (6/5H, s), 3.88 (9/5H, s), 4.14–4.25 (2H, m), 4.38–4.60 (2H, m), 4.79–5.05 (2H, m), 6.92–7.08 (7/5H, m), 7.33 (3/5H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.65 (1H, m), 8.21 (1H, s).

合成例 58

エチル 2-[[[2-[[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート

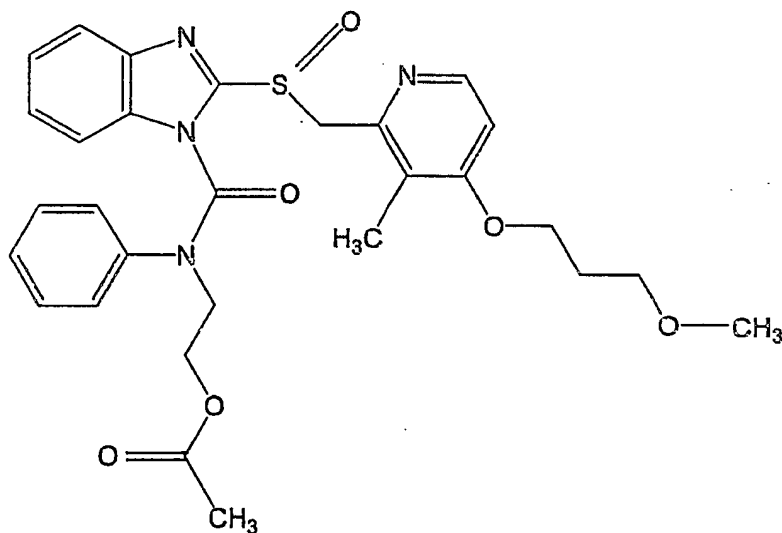


- 炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.291 g）のテトラヒドロフラン溶液（10 mL）に氷冷下、ピリジン（0.243 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例14で得られたエチル
- 5 2-（メチルアミノ）エチル カーボネート塩酸塩（0.551 g）を添加した。トリエチルアミン（0.418 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で2.5時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（15 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（15 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロ
- 10 フラン（10 mL）に溶解した。2-[[[4-（3-メトキシプロポキシ）-3-メチル-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（0.723 g）、トリエチルアミン（0.528 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.012 g）を添加し、60℃で17時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（40 mL）を加え、酢酸エチル（80 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（15 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減
- 15 圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2で溶出）、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1 続いて酢酸エチルで溶出）で精製することにより、標題化合物（0.44 g）を無色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 31 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2. 05 (2H, m), 2. 18 (3H, s), 3. 08 (3H, bs), 3. 34 (3H, s), 3. 54 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 3. 61–4. 01 (2H, m), 4. 08 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 4. 21 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4. 38–4. 54 (2H, m), 4. 81–5. 12 (2H, m), 6. 68 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7. 34–7. 48 (3H, m), 7. 83 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8. 27 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

合成例 59

2-[[[2-[[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル](フェニル)アミノ]エチル アセテート



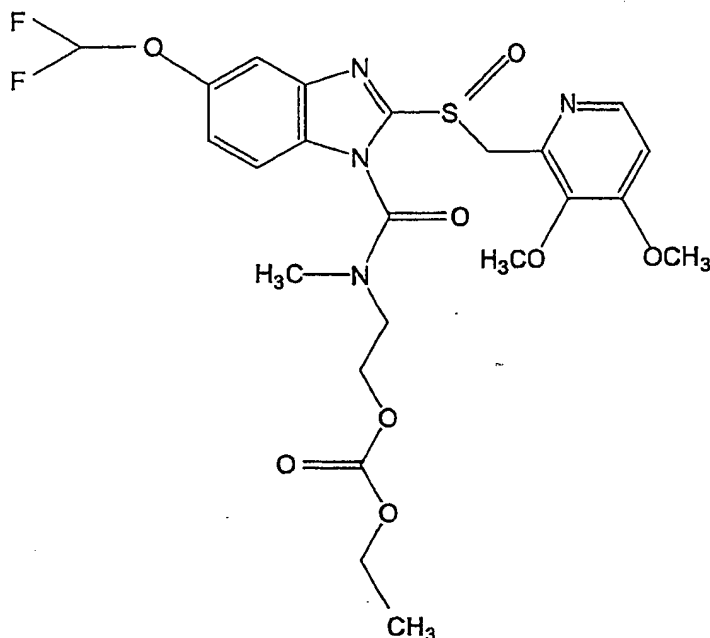
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0. 291 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に氷冷下、ピリジン (0. 243 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考例 27 で得られた 2-アニリノエチル アセテート塩酸塩 (0. 647 g) を添加した。トリエチルアミン (0. 419 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で 3 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄後、無水硫酸

マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（10 mL）に溶解した。2-[[[4-（3-メトキシプロポキシ）-3-メチル-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（0.877 g）、トリエチルアミン（0.641 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.012 g）を添加し、60℃で16時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（40 mL）を加え、酢酸エチル（80 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（15 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：2で溶出）、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルで溶出）で精製することにより、標題化合物（0.93 g）を無色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.99 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.54 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.09 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.14-4.40 (4H, m), 4.80 (1H, d, J=13.7 Hz), 5.00 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.71 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.03-7.34 (7H, m), 7.38 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=5.7 Hz).

合成例60

2-[[[5-（ジフルオロメトキシ）-2-[[（3,4-ジメトキシ-2-ピリジル）メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]（メチル）アミノ]エチル エチル カーボネート



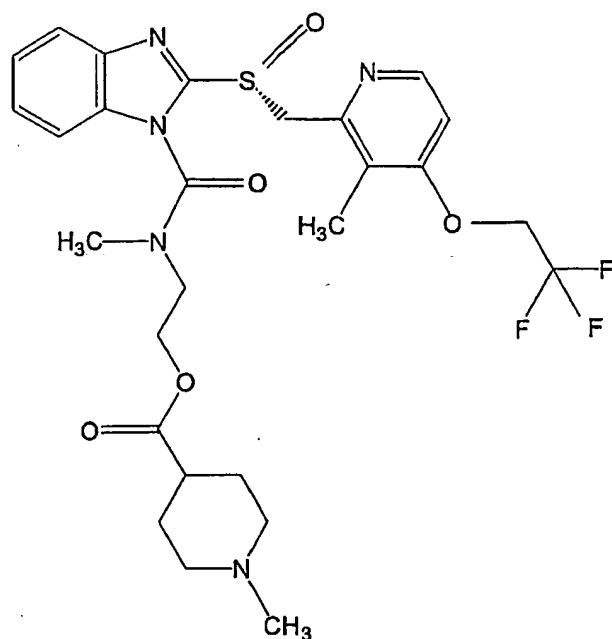
- 炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.174 g）のテトラヒドロフラン溶液（8 mL）に氷冷下、ピリジン（0.146 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考例14で得られたエチル
- 5 2-（メチルアミノ）エチル カーボネート塩酸塩（0.330 g）を添加した。トリエチルアミン（0.250 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（10 mL）を加え、酢酸エチル（30 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（10 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフ
- 10 ラン（8 mL）に溶解した。5-（ジフルオロメトキシ）-2-[[（3,4-ジメトキシ-2-ピリジル）メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（0.432 g）、トリエチルアミン（0.279 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.008 g）を添加し、60℃で17.5時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（20 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢
- 15 酸エチル層を飽和食塩水（10 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：2、続いて1：1で溶出）、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=2：1、続いて酢酸エチルで溶出）で精製することにより、標題化合物と2-[[[6-（ジフルオロメトキシ）-2

— [[(3, 4-ジメトキシ-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] — 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] メチルアミノ] エチル エチルカーボネートの1:1の混合物 (0.09 g) を淡黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.06 (3H, s), 3.42-3.98 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.36-4.54 (2H, m), 4.90 (1H, d, J=13.2 Hz), 4.98 (1H, d, J=13.2 Hz), 6.54 (0.5H, t, J=73.5 Hz), 6.61 (0.5H, t, J=73.5 Hz), 6.78 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.15-7.25 (1.5H, m), 7.44 (0.5H, d, J=9.0 Hz), 7.59 (0.5H, s), 7.80 (0.5H, d, J=9.0 Hz), 8.17 (1H, d, J=5.3 Hz).

合成例 61

2- [メチル [[(R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 1-メチルピペリジン-4-カルボキシレート

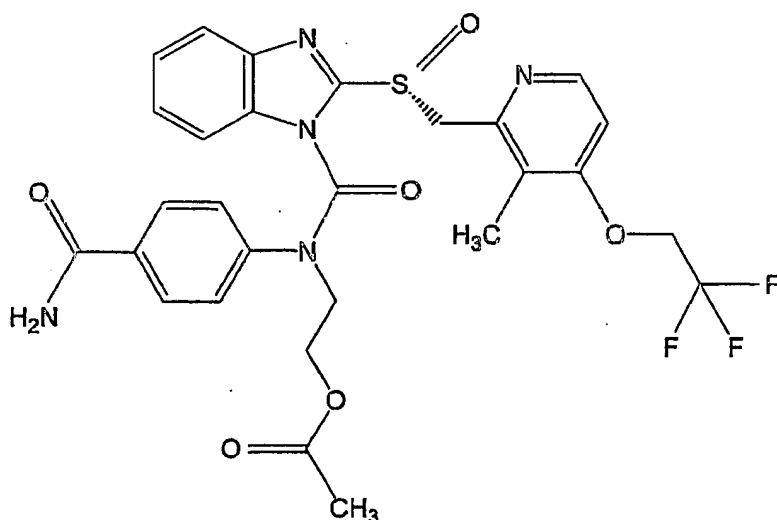


参考例 54 で得られた 2- (メチルアミノ) エチル 1-メチルピペリジン-4-カルボキシレート二塩酸塩 (0.98 g) をテトラヒドロフラン (50 mL) に加えてしばらく攪拌した後、炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.53 g) を加えた。氷冷した後、トリエチルアミン (2.01 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。酢酸エチル (100 mL) を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL)、飽和食塩水 (80 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。 (R)-2- [[[3-メチル-4-
 10 (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (0.74 g)、トリエチルアミン (0.56 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.049 g) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で
 15 洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=7：3、続いて酢酸エチル、続いてメタノール：酢酸エチル=1：19で溶出) で精製することにより、標題化合物 (0.78 g) を黄緑色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 65–2. 05 (6H, m), 2. 23 (3H, s), 2. 25 (3H, s), 2. 24–2. 38 (1H, m), 2. 75–2. 85 (2H, m), 3. 07 (3H, bs), 3. 40–4. 10 (2H, br), 4. 38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4. 40 (2H, m), 4. 80–5. 10 (2H, br), 6. 64 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7. 36–7. 47 (3H, m), 7. 84 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8. 35 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

合成例 6 2

2-[[4-(アミノカルボニル)フェニル][[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル アセテート



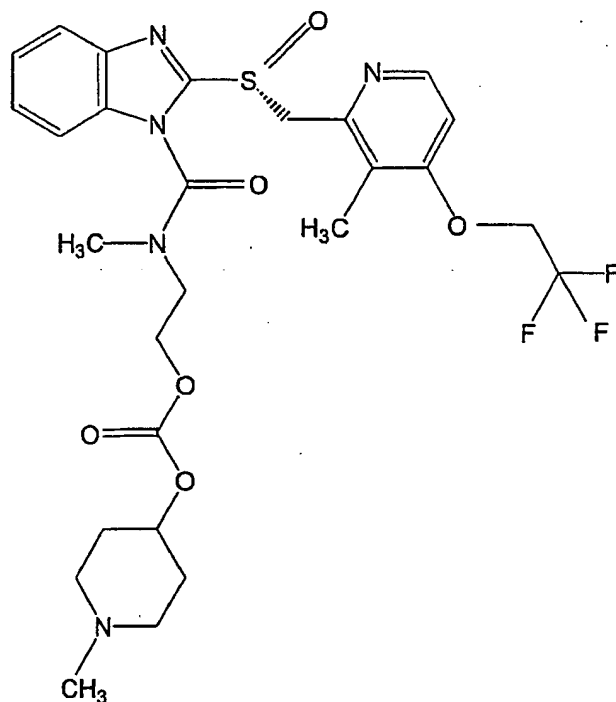
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0. 45 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、参考例 5 5 で得られた 2-[[4-(アミノカルボニル)フェニル]アミノ]エチル アセテート (0. 67 g) とトリエチルアミン (0. 63 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を 0. 2 N 塩酸 (20 mL)、飽和食塩水 (50 mL)

で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.63 mL)、
 5 4-ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60℃で30分間、室温で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=4:6、
 10 続いて6:4、続いて8:2で溶出) で精製することにより、標題化合物 (1.26 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.99 (3H, s), 2.26 (3H, s), 4.15-4.55 (4H, m), 4.41 (2H, q, J=7.9 Hz), 4.80-5.20 (2H, br), 6.69 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.26-7.38 (3H, m), 7.48 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.66-7.73 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=5.7 Hz).

合成例 63

20 2-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル 1-メチル-4-ピペリジニル カーボネート



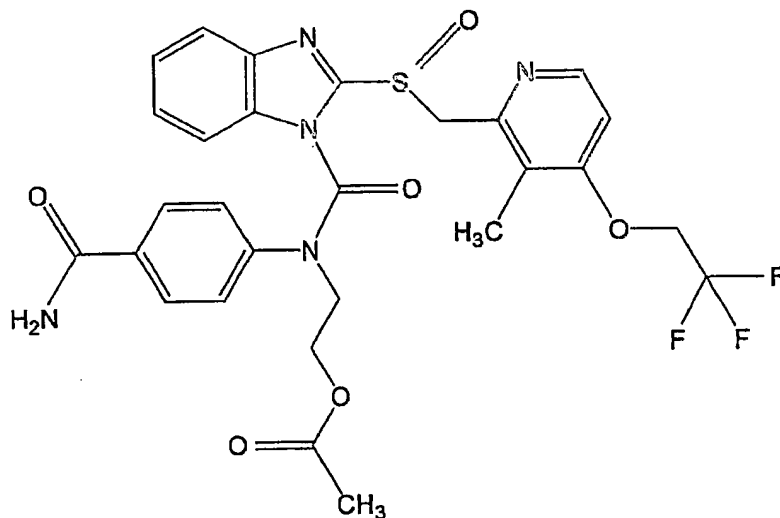
参考例56で得られた2-(メチルアミノ)エチル 1-メチル-4-ピペリジニル カーボネート二塩酸塩(1.01g)をテトラヒドロフラン(30mL)に加えてしばらく攪拌した後、氷冷した。炭酸ビス(トリクロロメチル)(0.69g)を添加後、トリエチルアミン(1.95mL)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)を滴下した。氷冷下1時間、室温で1時間攪拌した後、析出した固体を濾別した。減圧濃縮後、酢酸エチル(50mL)を加え、氷冷した炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)、飽和食塩水(50mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(1.11g)、トリエチルアミン(0.63mL)、4-ジメチルアミノピリジン(0.037g)を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水(50mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1、続いて酢酸エチル、続いてメタノール：酢酸エチル=1：19で溶出)で精製することにより、標題化合物(0.

70 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.70–1.86 (2H, m), 1.90–2.04 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.10–2.35 (2H, m), 2.60–2.72 (2H, m), 3.08 (3H, b s), 3.40–4.20 (2H, b r), 4.39 (2H, q, $J=7.9\text{ Hz}$), 4.44 (2H, m), 4.60–4.74 (1H, m), 4.80–5.15 (2H, b r), 6.65 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.35–7.52 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

合成例 64

2-[[4-(アミノカルボニル)フェニル] [[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル アセテート



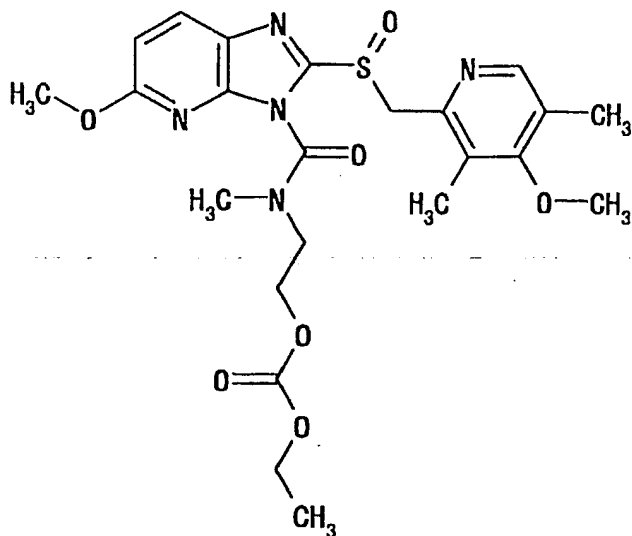
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.12 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に氷冷下、参考例 55 で得られた 2-[[4-(アミノカルボニル)フェニル] アミノ]エチル アセテート (0.22 g) とトリエチルアミン (0.17 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を滴下し、室温で 30 分間攪拌し

た。水（20 mL）を加え、酢酸エチル（30 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（20 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（10 mL）に溶解した。2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（0.37 g）、トリエチルアミン（0.28 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.012 g）を添加し、60℃で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）を加え、酢酸エチル（30 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（20 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝3：7、続いて5：5、続いて8：2で溶出）で精製することにより、標題化合物（0.34 g）を淡黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.99 (3H, s), 2.26 (3H, s), 4.15-4.55 (4H, m), 4.41 (2H, q, J=7.9 Hz), 4.80-5.20 (2H, br), 6.69 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.26-7.40 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65-7.74 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=5.9 Hz).

合成例 65

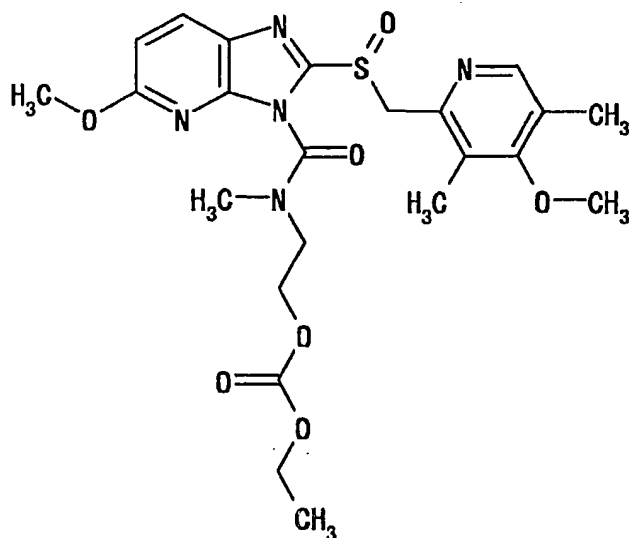
(一) -エチル 2-[[[5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル]カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート



特開昭63-146882に記載の方法で合成した5-メトキシ-2-
 [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル]
 -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンを分取HPLCで光学分割して得
 た(-) エナンチオマー体 (0.10 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL)
 に、参考例34で得た2-[(クロロカルボニル) (メチル) アミノ] エチル
 エチル カーボネート (0.081 g)、トリエチルアミン (0.080 mL)、
 4-ジメチルアミノピリジン (0.007 g) を添加し、50℃で18時間攪拌
 した。減圧濃縮後、残留物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で
 抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウ
 ムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (酢酸エチル：ヘキサン=2：1で溶出) で精製することにより、標題化合物
 (0.053 g) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.24
 (6H, s), 3.15, 3.32 (合計3H, s), 3.73 (3H, s),
 3.90-4.55 (9H, m), 4.85 (1H, d, J=13.2 Hz),
 4.97 (1H, d, J=13.2 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz),
 7.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, s).

(+) -エチル 2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネート



特開昭63-146882に記載の方法で合成した5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンを分取HPLCで光学分割して得た (+) エナンチオマー体 (0.10 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に、参考例34で得た2- [(クロロカルボニル) (メチル) アミノ] エチル エチル カーボネート (0.081 g)、トリエチルアミン (0.080 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.007 g) を添加し、50℃で18時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=2：1で溶出) で精製することにより、標題化合物と (+) -エチル 2- [[[5-メトキシ-2- [[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル] カルボニル] (メチル) アミノ] エチル カーボネートの2：1の混合物 (0.115 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1. 20–1. 38 (3H, m), 2. 24 (6H, s), 3. 08, 3. 15, 3. 33 (合計3H, s), 3. 73 (3H, s), 3. 88–4. 55 (9H, m), 4. 78–5. 05 (2H, m), 6. 80, 6. 86 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 76, 7. 96 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8. 21, 8. 22 (合計1H, s).

参考例 1

ランソプラゾールR体 (以下、「化合物A」と称す) 300 g、炭酸マグネシウム105 g、精製白糖195 gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース75 gをよく混合し、主薬層散布剤とした。精製白糖75 g、酸化チタン48.8 gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース18.8 gをよく混合し、中間層散布剤とした。遠心転動造粒機 (CF-360、フロイント産業株式会社製) に白糖・でんぶん球状顆粒375 gを投入し、ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (2w/w%) を噴霧しながら上記の主薬層散布剤をコーティングし球形顆粒を得た。引き続き、ヒドロキシプロピルセルロース溶液 (2w/w%) を噴霧しながら上記の中間層散布剤をコーティングし球形顆粒を得た。得られた球形顆粒を40℃で16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し710 μm ~1400 μm の顆粒を得た。

顆粒120.0mg中の組成

白糖・でんぶん球状顆粒	37.5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.75mg
主薬散布剤	
化合物A	30.0mg
炭酸マグネシウム	10.5mg
精製白糖	19.5mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5mg
中間層散布剤	
精製白糖	7.5mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1.875mg
酸化チタン	4.875mg

計

120.0mg

参考例 2

精製水1206 g にマクロゴール 6 0 0 0 を25 g およびポリソルベート 8 0 を10 g
 溶解し、得られる溶液にタルク78 g、酸化チタン25 g およびメタクリル酸コポリ
 マーLDを866.7 g（固形分として260 g）分散させ腸溶性コーティング溶液を製
 造した。参考例 1 で得た顆粒に、上記の腸溶性コーティング液を転動攪拌流動層
 コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度45℃、
 ロータ回転数：200rpm、注液速度：3.8g/分、スプレーエア圧力：1.0kg/cm² の条
 件でコーティングし、そのまま乾燥し、丸篩で篩過し710 μm～1400 μmの下記組
 成の腸溶性顆粒Iを得た。得られた球形顆粒を、40℃で16時間真空乾燥した。
 腸溶性顆粒I 149.86mg中の組成

参考例 1 の顆粒	120.00mg
メタクリル酸コポリマーLD	65mg（固形分として19.5mg）
タルク	5.85mg
マクロゴール 6 0 0 0	1.88mg
酸化チタン	1.88mg
ポリソルベート80	0.75mg
計	149.86mg

参考例 3

精製水69.12 g と無水エタノール622.08 g の混液にメタクリル酸コポリマー S
 を36 g、メタクリル酸コポリマーLを12 g およびクエン酸トリエチル4.8 g 溶解
 し、得られる溶液にタルク24 g を分散させコーティング溶液を製造した。参考例
 2 で得た腸溶性顆粒I 100 g に、上記コーティング溶液を転動攪拌流動層コーティ
 ング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度30℃、ロータ
 回転数：150rpm、注液速度：3.3g/分、スプレーエア圧力：1.0kg/cm² の条件でコ
 ーティングした。得られた球形顆粒を丸篩で篩過し710 μm～1400 μmの腸溶性顆
 粒IIを得た。次いで、40℃で16時間真空乾燥した。

腸溶性顆粒II221.86mg中の組成

腸溶性顆粒I	149.86mg
メタクリル酸コポリマーS	33.75mg
メタクリル酸コポリマーL	11.25mg
タルク	22.5mg
クエン酸トリエチル	4.5mg
計	221.86mg

参考例 4

精製水69.12gと無水エタノール622.08gの混液にメタクリル酸コポリマーSを24g、メタクリル酸コポリマーLを24gおよびクエン酸トリエチル4.8gを溶解し、得られる溶液にタルク24gを分散させコーティング溶液を製造した。参考例2で得た腸溶性顆粒I100gに、上記コーティング溶液を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度30℃、ロータ回転数：150rpm、注液速度：3.3g/分、スプレーエア圧力：1.0kg/cm²の条件でコーティングした。得られた球形顆粒を丸篩で篩過し710μm～1400μmの腸溶性顆粒IIIを得た。次いで、40℃で16時間真空乾燥した。

腸溶性顆粒III221.86mg中の組成

腸溶性顆粒I	149.86mg
メタクリル酸コポリマーS	22.5mg
メタクリル酸コポリマーL	22.5mg
タルク	22.5mg
クエン酸トリエチル	4.5mg
計	221.86mg

参考例 5

参考例2で得た腸溶性顆粒I37.5mgと参考例3で得た腸溶性顆粒III167mgを混合し、さらに酸化ポリエチレン68.2mgを添加し、1号カプセル1個（化合物A：30mg相当）に充填してカプセル剤Iを得た。

参考例 6

参考例 2 で得た腸溶性顆粒 I 37.5mg と参考例 4 で得た腸溶性顆粒 III 167mg を混合し、さらに酸化ポリエチレン 68.2mg を添加し、1 号カプセル 1 個（化合物 A : 30mg 相当）に充填してカプセル剤 II を得た。

参考例 7

化合物 A 225 g、炭酸マグネシウム 75 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 37.5 g およびヒドロキシプロピルセルロース 37.5 g を精製水 2122.5 g に懸濁させて噴霧液とした。転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）に結晶セルロース（粒）を 100 g 投入し、給気温度 62°C、ロータ回転数：300rpm、注液速度：10g/分、スプレーエア圧力：1.0kg/cm² の条件で噴霧し該球形顆粒を得た。得られた球形顆粒を 40°C で 16 時間真空乾燥し、丸篩で篩過し 500 μm ~ 1400 μm の顆粒を得た。

上記の顆粒に中間層コーティング液を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）を用いてコーティングしそのまま乾燥し、下記組成の顆粒を得た。中間層コーティング溶液は、精製水 361.55 g にヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 を 20.09 g を溶解し、得られる溶液に酸化チタン 8.03 g およびタルク 12.05 g を分散させ製造した。コーティング操作条件は給気温度：62°C、ロータ回転数：200rpm、注液速度：3.0g/分、スプレーエア圧力：1.0kg/cm² で行った。得られた球形顆粒を 40°C で 16 時間真空乾燥し、丸篩で篩過し 710 μm ~ 1400 μm の顆粒を得た。

顆粒 80mg 中の組成

結晶セルロース（粒）	20.0mg
化合物 A	30.0mg
炭酸マグネシウム	10.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	5.0mg

タルク	3.0mg
酸化チタン	2.0mg
計	80.0mg

5 参考例 8

精製水1206 g にマクロゴール6000を25 g およびポリソルベート80を10 g 溶解し、得られる溶液にタルク78 g、酸化チタン25 g およびメタクリル酸コポリマーLDを866.7 g（固形分として260 g）分散させ腸溶性コーティング溶液を製造した。参考例7で得た顆粒に、上記の腸溶性コーティング液を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度45℃、ロータ回転数：200rpm、注液速度：3.8g/分、スプレーエア圧力：1.0kg/cm²の条件でコーティングし、そのまま乾燥し、丸篩で篩過し710 μm～1400 μmの下記組成の腸溶性顆粒IVを得た。得られた球形顆粒を、40℃で16時間真空乾燥した。腸溶性顆粒IV99.9mg中の組成

15	参考例7の顆粒	80.00mg
	メタクリル酸コポリマーLD	43.3mg（固形分として13.0mg）
	タルク	4.0mg
	マクロゴール6000	1.2mg
	酸化チタン	1.2mg
20	ポリソルベート80	0.5mg
	計	99.9mg

参考例 9

精製水69.12 g と無水エタノール622.08 g の混液にメタクリル酸コポリマーSを36 g、メタクリル酸コポリマーLを12 g およびクエン酸トリエチルを4.8 g 溶解し、得られる溶液にタルク24 g を分散させコーティング溶液を製造した。参考例7で得た顆粒100 g に、上記コーティング溶液を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度30℃、ロータ回転数：100rpm、注液速度：3.0g/分、スプレーエア圧力：1.0kg/cm²の条件でコーテ

ィングした。得られた球形顆粒を丸篩で篩過し1180 μ m～1700 μ mの腸溶性顆粒Vを得た。次いで、40℃で16時間真空乾燥した。

腸溶性顆粒V118.4mg中の組成

参考例7の顆粒	80.0mg
5 メタクリル酸コポリマーS	18.0mg
メタクリル酸コポリマーL	6.0mg
タルク	12.0mg
クエン酸トリエチル	2.4mg
計	118.4mg

参考例10

精製水69.12gと無水エタノール622.08gの混液にメタクリル酸コポリマーSを24g、メタクリル酸コポリマーLを24gおよびクエン酸トリエチル4.8gを溶解し、得られる溶液にタルク24gを分散させコーティング溶液を製造した。参考
 15 例7で得た顆粒に、上記コーティング溶液を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度30℃、ロータ回転数：100rpm、注液速度：3.0g/分、スプレーエア圧力：1.0kg/cm²の条件でコーティングした。得られた球形顆粒を丸篩で篩過し1180 μ m～1700 μ mの腸溶性顆粒VIを得た。次いで、40℃で16時間真空乾燥した。

腸溶性顆粒VI118.4mg中の組成

参考例7の顆粒	80.0mg
メタクリル酸コポリマーS	12.0mg
メタクリル酸コポリマーL	12.0mg
タルク	12.0mg
25 クエン酸トリエチル	2.4mg
計	118.4mg

参考例11

参考例8で得た腸溶性顆粒IV25mgと参考例9で得た腸溶性顆粒V88.8mgを混合

し、さらに酸化ポリエチレン37.9mgを添加し、3号カプセル1個（化合物A：30mg相当）に充填してカプセル剤IIIを得た。

参考例 1 2

- 5 参考例 8 で得た腸溶性顆粒IV25mgと参考例 1 0 で得た腸溶性顆粒VI88.8mgを混合し、さらに酸化ポリエチレン37.9mgを添加し、3号カプセル1個（化合物A：30mg相当）に充填してカプセル剤IVを得た。

参考例 1 3

- 10 化合物A 150 g、炭酸マグネシウム50 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース25 g およびヒドロキシプロピルセルロース25 g を精製水1420 g に懸濁させて噴霧液とした。転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）に結晶セルロース（粒）200 g を投入し、給気温度62℃、ロータ回転数：300rpm、注液速度：10g/分、スプレーエア圧力：1.0kg/cm² の条件で噴霧し、
15 下記組成の球形顆粒を得た。得られた球形顆粒を40℃で16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し500μm～1400μmの顆粒を得た。

顆粒41.25mg中の組成

	結晶セルロース（粒）	22.5mg
	化合物A	11.25mg
20	炭酸マグネシウム	3.75mg
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1.87mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	1.87mg
	計	41.24mg

25 実施例 1

化合物A 90 g、炭酸マグネシウム31.5 g、精製白糖58.5 g および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース22.5 g をよく混合し、主薬層散布剤とした。遠心転動造粒機（CF-mini、フロイント産業株式会社製）に参考例 1 3 で得た顆粒110 g を投入し、ヒドロキシプロピルセルロース溶液（2w/w%）を噴霧しながら上記の主

薬層散布剤をコーティングし、下記組成の球形顆粒を得た。得られた球形顆粒を40℃で16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し710 μ m～1400 μ mの顆粒を得た。

顆粒118mg中の組成

	参考例13の顆粒	41.25mg
5	化合物A	33.75mg
	炭酸マグネシウム	11.81mg
	精製白糖	21.94mg
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.44mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	0.84mg
10	計	118.03mg

実施例2

実施例1で得られた顆粒に中間層コーティング液を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）を用いてコーティングし、そのまま乾燥し下記組成の顆粒を得た。中間層コーティング溶液は、精製水361.55gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910を20.09gを溶解し、得られる溶液に酸化チタン8.03gおよびタルク12.05gを分散させ製造した。コーティング操作条件は給気温度：62℃、ロータ回転数：200rpm、注液速度：3.0g/分、スプレーエア圧力：1.0kg/cm²で行った。得られた球形顆粒を40℃で16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し710 μ m～1400 μ mの顆粒を得た。

顆粒133.0mg中の組成

	実施例1の顆粒	118.03mg
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	7.5mg
	タルク	4.5mg
25	酸化チタン	3.0mg
	計	133.03mg

実施例3

精製水1206gにマクロゴール6000を25gおよびポリソルベート80を10g

溶解し、得られる溶液にタルク78 g、酸化チタン25 g およびメタクリル酸コポリマーLDを866.7 g（固形分として260 g）分散させ腸溶性コーティング溶液を製造した。実施例2で得た顆粒に、上記の腸溶性コーティング液を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度45℃、
 5 ロータ回転数：200rpm、注液速度：3.8g/分、スプレーエア圧力：1.0kg/cm²の条件でコーティングし、そのまま乾燥し、丸篩で篩過し710 μm～1400 μmの下記組成の腸溶性顆粒VIIを得た。得られた球形顆粒を、40℃で16時間真空乾燥した。

腸溶性顆粒VII165.18mg中の組成

10	実施例2の顆粒	133.03mg
	メタクリル酸コポリマーLD	70mg（固形分として21.00mg）
	タルク	6.30mg
	マクロゴール6000	2.02mg
	酸化チタン	2.02mg
15	ポリソルベート80	0.81mg
	計	165.18mg

実施例4

精製水69.12 g と無水エタノール622.08 g の混液にメタクリル酸コポリマーS
 20 を36 g、メタクリル酸コポリマーLを12 g およびクエン酸トリエチルを4.8 g 溶解し、得られる溶液にタルク24 g を分散させコーティング溶液を製造した。実施例2で得た顆粒100 g に、上記コーティング溶液を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度30℃、ロータ回転数：100rpm、注液速度：3.0g/分、スプレーエア圧力：1.0kg/cm²の条件でコーティングした。得られた球形顆粒を丸篩で篩過し1180 μm～1700 μmの腸溶性顆粒
 25 VIIIを得た。次いで、40℃で16時間真空乾燥した。

腸溶性顆粒VIII196.88mg中の組成

実施例2の顆粒	133.03mg
メタクリル酸コポリマーS	29.93mg

メタクリル酸コポリマー L	9.98mg
タルク	19.95mg
クエン酸トリエチル	3.99mg
計	196.88mg

5

実施例 5

精製水69.12 g と無水エタノール622.08 g の混液にメタクリル酸コポリマー S を24 g、メタクリル酸コポリマー L を24 g およびクエン酸トリエチルを4.8 g 溶解し、得られる溶液にタルク24 g を分散させコーティング溶液を製造した。実施例 2 で得た顆粒100 g に、上記コーティング溶液を転動攪拌流動層コーティング機 (SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製) 中で給気温度30℃、ロータ回転数: 100rpm、注液速度: 3.0g/分、スプレーエア圧力: 1.0kg/cm² の条件でコーティングした。得られた球形顆粒を丸篩で篩過し1180 μm ~ 1700 μm の腸溶性顆粒 IX を得た。次いで、40℃で16時間真空乾燥した。

10

15 腸溶性顆粒 IX 196.88mg 中の組成

実施例 2 の顆粒	133.03mg
メタクリル酸コポリマー S	19.95mg
メタクリル酸コポリマー L	19.95mg
タルク	19.95mg
クエン酸トリエチル	3.99mg
計	196.88mg

20

実施例 6

実施例 3 で得た腸溶性顆粒 VII 28mg と実施例 4 で得た腸溶性顆粒 VIII 98.7mg を混合し、さらに酸化ポリエチレン42.3mg を添加し、1号カプセル1個 (化合物 A : 30mg 相当) に充填してカプセル剤 V を得た。

25

実施例 7

実施例 3 で得た腸溶性顆粒 VII 28mg と実施例 5 で得た腸溶性顆粒 IX 98.7mg を混

合し、さらに酸化ポリエチレン42.3mgを添加し、1号カプセル1個（化合物A：30mg相当）に充填してカプセル剤VIを得た。

実施例 8

- 5 実施例 3 で得た腸溶性顆粒VII56mgと実施例 5 で得た腸溶性顆粒IX197.4mgを混合し、2号カプセル1個（化合物A：60mg相当）に充填してカプセル剤VIIを得た。

実施例 9

- 10 実施例 3 で得た腸溶性顆粒VII84mgと実施例 5 で得た腸溶性顆粒IX296.1mgを混合し、1号カプセル1個（化合物A：90mg相当）に充填してカプセル剤VIIIを得た。

実施例 10

- 15 実施例 3 で得た腸溶性顆粒VII42mgと実施例 5 で得た腸溶性顆粒IX148.05mgを混合し、3号カプセル1個（化合物A：45mg相当）に充填してカプセル剤IXを得た。

試験例 1

- 20 主薬含有率と形状の比較

(1) 試験試料

- (A) 参考例 3 記載の腸溶性顆粒II。
(B) 参考例 4 記載の腸溶性顆粒III。
(C) 参考例 9 記載の腸溶性顆粒V。
25 (D) 参考例 10 記載の腸溶性顆粒VI。
(E) 実施例 4 記載の腸溶性顆粒VIII。
(F) 実施例 5 記載の腸溶性顆粒IX。

(2) 試験結果

主薬含有率と形状に関してまとめた表を下記の表 1 に示す。

表 1

	通常顆粒		高含量化顆粒			
	散布法		液添加法		散布・液添加法	
	参考例 3	参考例 4	参考例 9	参考例 10	実施例 4	実施例 5
化合物A (mg)	45	45	45	45	45	45
顆粒量 (mg)	333	333	177.6	177.6	197.4	197.4
主薬含有率 (%)	13.51	13.51	25.34	25.34	22.80	22.80
形状	○	○	○	○	○	○

試験例 2

溶出試験 (pH6.8)

(1) 試験試料

- (A) 参考例 4 記載の腸溶性顆粒III。
- (B) 参考例 10 記載の腸溶性顆粒VI。
- (C) 実施例 5 記載の腸溶性顆粒IX。

(2) 試験法

試験液として第十四改正日本薬局法の溶出試験第2法（パドル法）に従って pH6.8リン酸緩衝液 900 mL を使用して化合物 A 量で換算して 50 mg に対して試験を行ない、75 rpm での各溶出試験開始からの一定時間後の溶出液を測定した。

(3) 試験結果

化合物 A の溶出プロファイルを図 1 に示す。図 1 より、液添加法で製した参考例 10 の腸溶性顆粒 VI では、他の処方 に比べ溶出が遅くなった。しかし、本発明による実施例 5 の腸溶性顆粒 IX では良好な溶出性を示した。

試験例 3

溶出試験 (pH6.8)

(1) 試験試料

- (A) 参考例 3 記載の腸溶性顆粒II。

(B) 参考例 9 記載の腸溶性顆粒V。

(C) 実施例 4 記載の腸溶性顆粒VIII。

(2) 試験法

試験液として第十四改正日本薬局法の溶出試験第2法（パドル法）に従って
5 pH6.8リン酸緩衝液900mLを使用して化合物A量で換算して50mgに対し
て試験を行ない、75rpmでの各溶出試験開始からの一定時間後の溶出液を測
定した。

(3) 試験結果

化合物Aの溶出プロファイルを図2に示す。図2より、液添加法で製した参考
10 例9の腸溶性顆粒Vでは、他の処方に比べ溶出が遅くなった。しかし、本発明に
よる実施例4の腸溶性顆粒VIIIでは良好な溶出性を示した。

試験例4

ビーグル犬における吸収性

15 (1) 試験試料

(A) 参考例6記載のカプセル剤II。

(B) 参考例12記載のカプセル剤IV。

(C) 実施例7記載のカプセル剤VI。

(2) 試験法

20 カプセル剤を絶食下のビーグル犬に投与量30mg/dogで水30mLとともに経口投与
した。投与後、1時間、2時間、4時間、6時間、7時間、8時間の化合物Aの血漿中
薬物濃度を測定した。

(3) 試験結果

25 化合物Aの血漿中濃度プロファイルを図3に示す。図3より、液添加法で顆粒
を製した参考例12のカプセル剤IVでは、他の処方に比べ吸収が低かった。しか
し、本発明による実施例7のカプセル剤VIでは良好な吸収性を示した。

産業上の利用の可能性

本発明の顆粒、細粒または錠剤は、活性成分を高量配合するとともに速やかに

溶出する効果を奏する。さらには、このような顆粒、細粒または錠剤を含有するカプセル等の最終製剤は、服用しやすい大きさに設計でき、服用コンプライアンスを向上し、また製造コストも低減できる。

- 5 また、本発明の顆粒等を用いて、放出制御性製剤にすることにより、主薬の放出を長時間にわたって制御することにより治療有効濃度の持続を可能にするので、投与回数の低減のみならず、低投与量での治療の有効性および血中濃度の立ち上がりに起因する副作用の軽減された製剤を提供することがができる。

請 求 の 範 囲

1. 核粒と、該核粒上に、活性成分と結合剤とを含有する溶液または懸濁液を噴霧して形成した活性成分含有A層と、結合剤含有溶液を噴霧しながら活性成分

5 含有する散布剤を散布して形成した活性成分含有B層とを有する顆粒、細粒または錠剤。

2. A層を内側に形成し、B層をその外側に形成した請求項1記載の顆粒、細粒または錠剤。

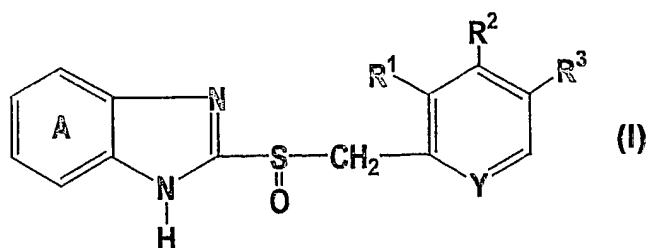
3. さらに放出制御被膜により被覆されていることを特徴とする請求項1記載の顆粒、細粒または錠剤。

10

4. 放出制御被膜が、pH依存的に溶解するポリマーを含む請求項3記載の顆粒、細粒または錠剤。

5. 活性成分がプロトンポンプインヒビター（PPI）である請求項1記載の顆粒、細粒または錠剤。

15 6. PPIが式（I）：



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、R¹、R² およびR³ は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す〕で表されるベンズイミダゾール系化合物、そのプロドラッグもしくはその光学活性体またはその塩である請求項5記載の顆粒、細粒または錠剤。

7. PPIが、ランソプラゾール、オメラプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、レミノプラゾール、テナトプラゾール（TU-199）、そのプロドラッグもしくはその光学活性体またはその塩である請求項5記載の顆粒、細

25

粒または錠剤。

8. PPIが、ランソプラゾール、そのプロドラッグもしくはその光学活性体またはその薬学的に許容される塩である請求項5記載の顆粒、細粒または錠剤。

5 9. A層およびB層中に、塩基性無機塩を含有することを特徴とする請求項5～8のいずれか1項に記載の顆粒、細粒または錠剤。

10. 塩基性無機塩がマグネシウムの塩またはカルシウムの塩である請求項9記載の顆粒、細粒または錠剤。

11. さらに腸溶性被膜により被覆されている請求項5～8のいずれか1項に記載の顆粒、細粒または錠剤。

10 12. さらに放出制御被膜により被覆されている請求項5～8のいずれか1項に記載の顆粒、細粒または錠剤。

13. 中間層で被覆された上に腸溶性被膜もしくは放出制御被膜で被覆されている請求項11または12記載の顆粒、細粒または錠剤。

15 14. 核粒、A層、B層間の直接接触を断つための中間層を設けた請求項1記載の顆粒、細粒または錠剤。

15. 核粒、A層、B層および放出制御被膜間の直接接触を断つための中間層を設けた請求項3記載の顆粒、細粒または錠剤。

16. 請求項11記載の顆粒、細粒もしくは錠剤および/または請求項12記載の顆粒、細粒もしくは錠剤を含有する固形製剤。

20 17. 核粒上に、活性成分と結合剤とを含有する溶液または懸濁液を噴霧して活性成分含有A層を形成する工程と、
結合剤含有溶液を噴霧しながら活性成分を含有する散布剤を散布して活性成分含有B層を形成する工程とを組み合わせることを特徴とする顆粒、細粒または錠剤の製造方法。

25 18. 核粒上に、A層を先ず形成し、該A層上にB層を形成することを特徴とする請求項17記載の顆粒、細粒または錠剤の製造法。

19. 請求項1記載の顆粒、細粒または錠剤を含有する固形製剤。

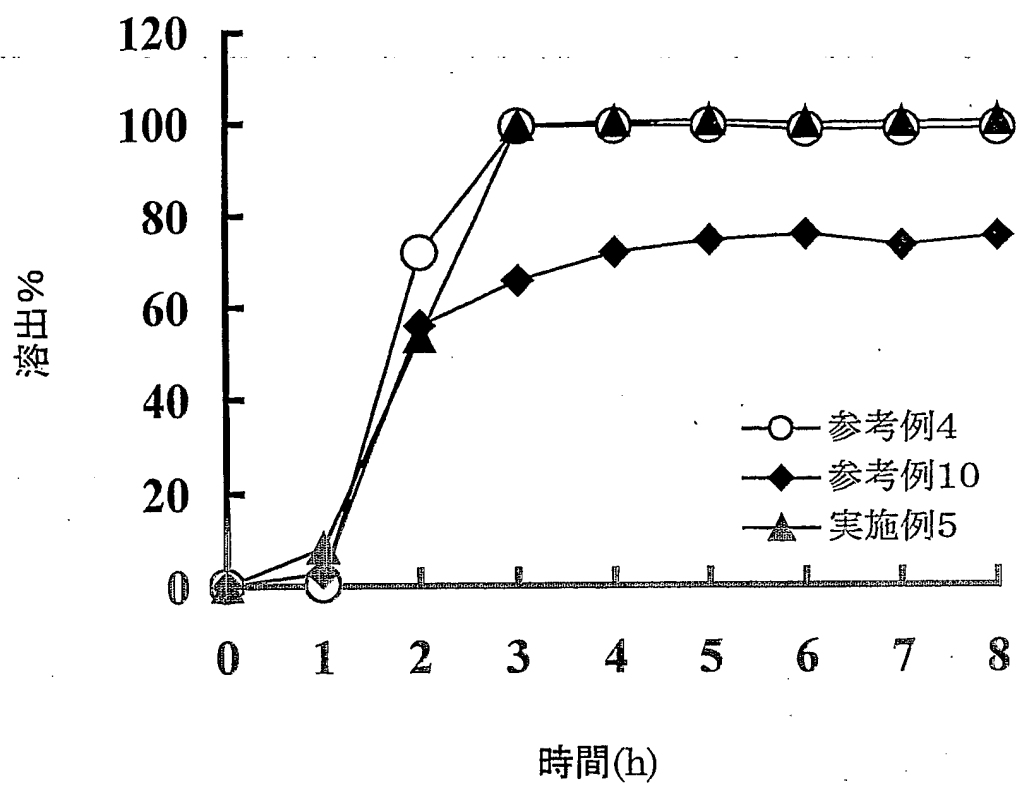
20. 錠剤またはカプセル剤である請求項17記載の固形製剤。

21. 核粒上に、活性成分と結合剤とを含有する溶液または懸濁液を噴霧して

活性成分含有A層を形成する方法と、結合剤含有溶液を噴霧しながら活性成分を含有する散布剤を散布して活性成分含有B層を形成する方法とを組み合わせることを特徴とする、顆粒、細粒または錠剤を含有する固形製剤の活性成分の溶出と大きさを制御する方法。

1/3

図 1



2/3

図 2

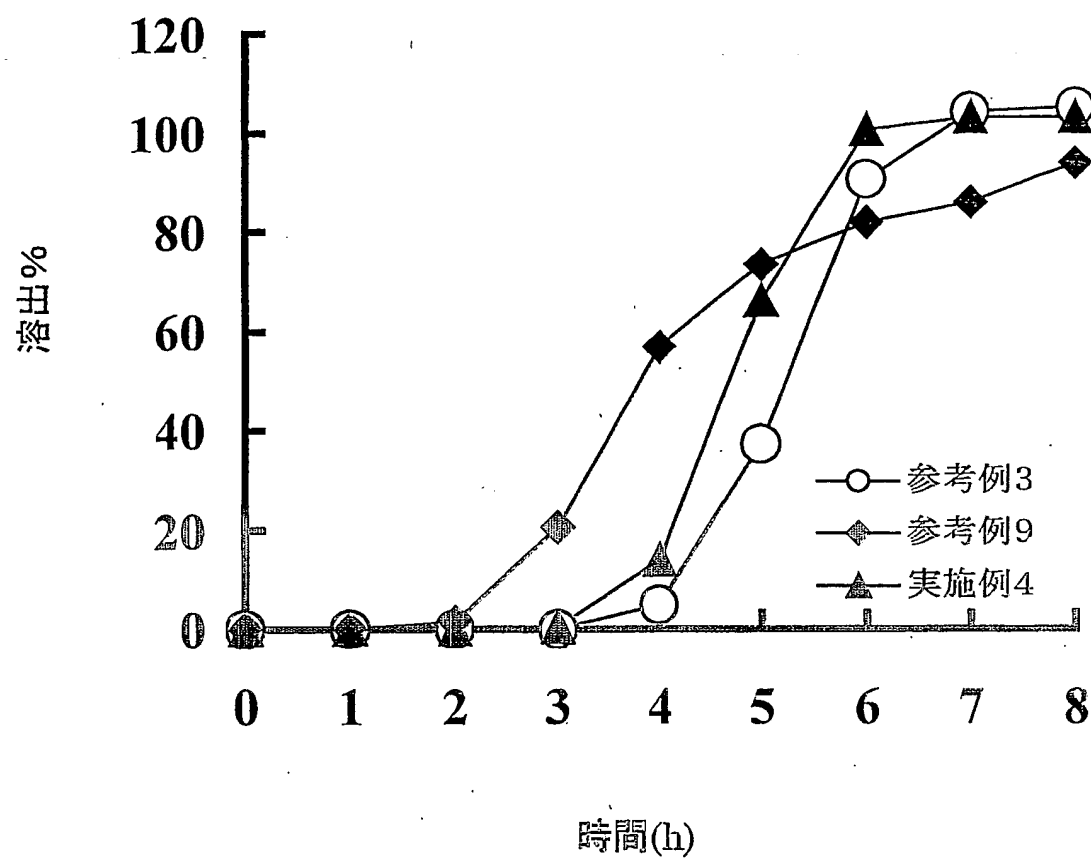


図 3

